

F3

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/83456 A1(51) 国際特許分類: C07D 215/42,
239/94, 471/04, 491/147, 471/14, 495/14, 413/04, 401/04,
401/12, 409/04, 409/12, 405/04, 405/12, 403/04, 417/12,
487/04, 495/04, 491/048, A61K 31/5377, 31/519, 31/517,
31/541, 31/4355, 31/437, 31/4365, 31/4545, 31/496, A61P
35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03650

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-128472 2000 年 4 月 27 日 (27.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). ルードヴィッヒインスティテュートフォアキャンサーリサーチ (LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) [US/US]; 10158 ニューヨーク州 ニューヨーク サードアベニュー-605 New York (US). インペリアルキャンサーリサーチテクノロジーリミテッド (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) [GB/GB]; WC2A 3NL ロンドン サーディニア ストリート サーディニア ハウス London (GB).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]. 貝沢 弘行

(KAIZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]. 森友 博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]. 川口 賢一 (KAWAGUCHI, Ken-ichi) [JP/JP]. 小泉 智信 (KOIZUMI, Tomonobu) [JP/JP]. 山野 真由美 (YAMANO, Mayumi) [JP/JP]. 松田 光陽 (MATSUDA, Koyo) [JP/JP]. 岡田 稔 (OKADA, Minoru) [JP/JP]. 太田 光昭 (OHTA, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) ; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CONDENSED HETEROARYL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合ヘテロアリアル誘導体

(57) Abstract: Medicinal compositions which are useful as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors and anticancer agents; and novel bicyclic or tricyclic condensed heteroaryl derivatives or salts thereof having favorable effects of inhibiting PI3K and suppressing the proliferation of cancer cells.

(57) 要約:

フォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) 阻害剤並びに抗癌剤として有用な医薬組成物、並びに、良好な PI3K 阻害作用並びに癌細胞増殖抑制作用を有する新規な二環式もしくは三環式縮合ヘテロアリアル誘導体又はその塩を提供する。

WO 01/83456 A1

明 細 書

縮合ヘテロアリール誘導体

技術分野

本発明は医薬、殊にフォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) 阻害剤並びに抗癌剤として有用な縮合ヘテロアリール誘導体に関する。

背景技術

フォスファチジルイノシトール (以下「PI」という。) は細胞膜リン脂質の一つであるが、細胞内情報伝達にも重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。特に、PI(4,5) 2 リン酸(PI(4,5)P2)はフォスホリパーゼ C により、ジアシルグリセロールとイノシトール(1,4,5)3 リン酸に分解され、プロテインキナーゼ C の活性化と細胞内カルシウム動員を引き起こすことは良く知られている[MJ Berridge et al., Nature, 312, 315, (1984), Y Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984)]。

一方、1980 年代後半、PI 類のイノシトール環の 3 位をリン酸化する酵素として PI3K が同定された[D Whitman et al., Nature, 332, 664 (1988)]。

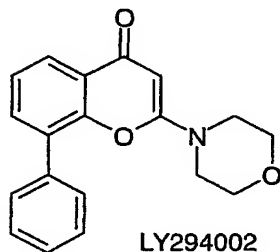
PI3K は発見当初は単一の酵素であると思われていた。近年、PI3K には複数のサブタイプが存在することが判明し、in vitro 基質特異性により以下の 3 つに分類された[B Vanhaesebroeck, Trend in Biol. Sci., 22, 267, (1997)]。

class I 酵素は、PI, PI(4)P, PI(4,5)P2 を基質とするが、細胞内で最も良い基質となるのは PI(4,5)P2 である。class I 酵素は、活性化機構により更に 2 つ(class Ia, Ib)に分類される。class Ia はチロシンキナーゼ系で活性化され、p110 α , p110 β 及び p110 δ サブタイプが含まれる。class Ib は G タンパク共役型受容体で活性化される p110 γ サブタイプが含まれる。

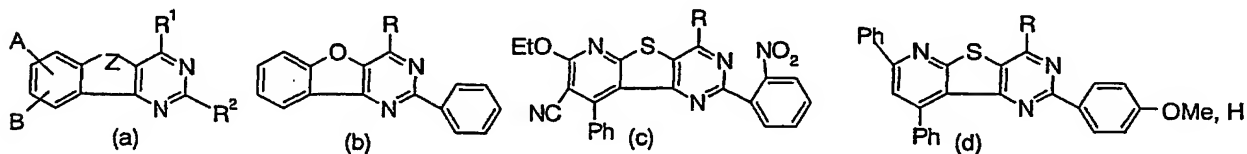
class II 酵素は PI, PI(4)P を基質とするが、PI(4,5)P2 は基質としない。この酵素には PI3K C2 α 、C2 β 及び C2 γ サブタイプが含まれ、C 末端に C2 領域を有することが特徴であり、カルシウムイオンにより活性が制御されることが示唆される。Class III 酵素は PI のみを基質とする。この酵素の活性化機構は明らかにされていない。各サブタイプは固有の活性調節機構を持つことから、固有の刺激に応じて活性化されると考えられている。

PI3K サブタイプの中で最も研究が進んでいるのは class Ia サブタイプである。Class Ia サブタイプは 110kDa の触媒サブユニットと 85/55kDa の調節サブユニットから構成される。調節サブユニットは SH2 ドメインを有しており、チロシンキナーゼ活性を有する増殖因子受容体や癌遺伝子産物によりリン酸化されたチロシン残基と結合する。その結果、p110 触媒サブユニットの PI3K 活性を惹起する。従って、class Ia サブタイプは細胞増殖・癌化に関与すると考えられている。また、class Ia PI3K は活性型 ras と結合し酵素活性を発現するが、活性型 ras の存在は多くの癌で確認されている。このことは、class Ia PI3K が細胞の癌化に関与することを示唆する。

以上のように、PI3K 阻害剤は新しいタイプの細胞増殖性疾患に有用な医薬、殊に抗癌剤として期待されている。PI3K 阻害剤としては、wortmannin[H Yano et al., J Biol Chem., 263, 16178, 1993]や下式で示される LY294002[CJ Vlahos et al., J Biol Chem., 269, 5241, 1994]が知られているが、より強力な癌細胞増殖抑制作用を有する PI3K 阻害剤の創製が切望されている。



特開平 6-220059 号公報には、血糖低下作用を有する下式(a)で示される縮合ヘテロアリール誘導体が開示されている。また、Indian J. Chem., Sect. B (1993), 32B(9), 965-8 には、下式(b)で示される化合物、及び J. Heterocycl. Chem. (1992), 29(7), 1693-702 には、下式(c)で示される化合物の合成法が、更に、Al-Azhar Bull. Sci. (1992), 3(2), 767-75 には、下式(d)で示される抗菌活性を有する化合物が、それぞれ開示されている。しかしながら、これらの先行文献に、PI3K 阻害作用については開示も示唆もない。



((a)の式中、ZはO、S又はN-R⁰を、R¹は置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環式基等を、R²はシアノ基、置換基を有していても

よいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。その他の定義は当該公報参照。(b)及び(c)の式中、Rは(置換)アミノ又は(置換)含窒素飽和ヘテロ環基を示す。)

WO98/23613号公報には、チロシンキナーゼレセプター阻害作用を有し抗癌剤等として有用な、4位に特定のヘテロアリール置換アミノ基、フェニル置換アミノ基、又はインドール-1-イル基を有し、2位が未置換の7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン誘導体等の縮合ピリミジン誘導体が開示されている。

また、後記一般式(I)で示される、A環が(b)で示される環である化合物において、

(1) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジンが、抗炎症、抗鎮痙作用(antiinflammatory, spasmolytic)を有する化合物として、Ann. Pharm. Fr. (1974), 32(11), 575-9に、

(2) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(1H)-オンが、利尿作用(diuretic activity)を有する化合物として、Chem. Pharm. Bull. (1976), 24(9), 2057-77に、

(3) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニル-6-キナゾリノール、及び6-メトキシ-4-(4-モルホリニル)-2-フェニルキナゾリンが、抗菌活性(antibiotic)を有する化合物として、Khim. - Farm. Zh. (1993), 7(7), 16-19及びKhim. Geterotsiki. Soedin. (1971), 7(3), 418-20に、

(4) 2,4-ジアミノ-6-フェニル-8-ピペリジノピリミド[5,4-d]ピリミジンが、脳虚血の予防・治療作用(celebral ischemia)を有する化合物としてWO2000/41697公報に、

(5) 後記一般式(I b)において、Bがベンゼン環、WがN、nが2又は3、存在するR¹はすべて-OMe、且つ、R^{4b}が未置換若しくは-ハロゲン、-NO₂、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲノ低級アルキル及び-CONRaRcから選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である化合物が、循環器疾患薬(cardiovascular)として、WO99/32460公報に、

(6) 後記一般式(I b)において、Bがベンゼン環、WがN、nが1、R¹は-ハロゲン又は-低級アルキル、且つR^{4b}が- (置換基を有していてもよいイミダゾリル)である化合物が、寄生虫薬(antiparasitics)としてBE841669号公報に、

(7) 後記一般式(I b)において、Bがチオフェン環、且つ、WがCHである化合物が、抗不安作用薬(antianxiety)として、WO99/43682号公報に、

(8) 後記一般式 (I b) において、Bがイミダゾール環、且つ、WがNである、抗炎症作用、血小板凝集抑制作用等を有する化合物が、特開昭 62-10085 号公報並びに 61-158983 号公報に、

(9) 後記一般式 (I b) において、Bがピリジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、未置換ピリジン、若しくは—低級アルキレン—（置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環）である、鎮痙作用、利尿作用(spasmolytic, diuretic)若しくは血圧降下作用(hypotensive activity)を有する化合物が、US3873545号公報及びAct Pol. Pharm. (1994), 51(4-5), 359-63に、

(10) 後記一般式 (I b) において、Bがピラジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、若しくはベンジルである、血管拡張、鎮静作用(coronary dilating, sedative activity)を有する化合物が、US 2940972号公報に、

(11) 後記一般式 (I b) において、Bがベンゼン環、且つ、R^{4b}がスチリル、若しくは2-(5-ニトロ-2-フリル)ビニルである抗炎症作用あるいは抗菌活性を有する化合物が、US3753981号公報及びドイツ公開特許2140280号公報に、及び

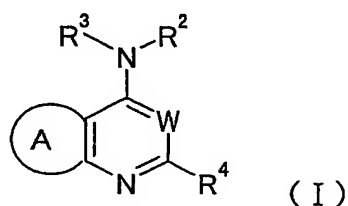
(12) 後記一般式 (I b) において、Bがベンゼン環、WがCH、かつR²及びR³が隣接するN原子と一体となって、—（置換基を有していてもよいピペリジニル）又は—（置換基を有していてもよいピペラジニルである化合物）が、Eur. J. Med. Chem. (1996), 31(5), 417-425.にベンゾジアゼピンレセプターリガンドとして、US4560692号公報に、鎮痙作用、精神安定作用等を有する化合物として、また、特開平 2-129169号公報に脂質過酸阻害作用等を有する化合物として、それぞれ開示されている。

更に、後記一般式 (I b) において、Bがピリジン環、且つ、nが0である化合物が、特開平 51-138689 号公報（寄生虫薬）、特開平 56-120768 号公報（熱感受性レコーディング材料の色素成分）、Antimicrob. Agents Chemother., (1975), 8(2), 216-19（抗バクテリア作用）、Cancer Res. (1975), 35(12), 3611-17（変異誘発作用）、CA64:19608c、Collect.Czech.Chem.Comm., (1994), 59(6), 1463-6、アメリカ特許 5304554 号公報（抗H.I.V作用）、Chem. Pharm. Bull., (1982), 30(6), 1974-9、及び J. Heterocycl. Chem. (1980), 17(5), 1029-34 に開示されている。しかしながら、これらの先行文献に、PI3K 阻害作用並びに抗癌作用については開示も示唆もない。

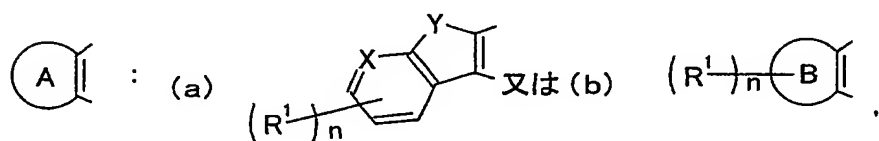
発明の開示

本発明者等は、PI3K に対して阻害作用を有する化合物を鋭意研究し、新規な縮合ヘテロアリール誘導体が優れた PI3K 活性並びに癌細胞増殖抑制作用を有することを見出し、良好な PI3K 阻害剤並びに抗癌剤となり得ることを知見して、本発明を完成したものである。

よって、本発明は、下記一般式 (I) で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する PI3K 阻害剤若しくは抗癌剤である医薬組成物に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)



B : ベンゼン環、又は O、S 及び N から選択される 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含む 5 乃至 6 員単環ヘテロアリール環、

R^1 : -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-ハロゲン、-NO₂、-CN、-ハロゲノ低級アルキル、-OR_b、-SR_b、-SO₂-R_b、-SO-R_b、-COOR_b、-CO-R_b、-CONR_aR_b、-SO₂NR_aR_b、-NR_aR_b、-NR_a-COR_b、-NR_a-SO₂R_b、-O-CO-NR_aR_b 又は -NR_aCO-COOR_b、-CO-含窒素飽和ヘテロ環、-CONR_a-低級アルキレン-OR_b、-CONR_a-低級アルキレン-NR_bNR_c、-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-N(低級アルキレン-NR_aR_b)₂、-

CONR^a-OR^b、-NR^a-CO-NR^bR^c、又は、-OCOR^b

R²及びR³：同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-低級アルキレン-OR^a若しくは-低級アルキレン-NR^aR^c、又はR²とR³とが隣接するN原子と一体となって-NR²R³として置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を形成し、

R^a及びR^c：同一又は異なって、-H又は-低級アルキル、

R^b：-H、-低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n：0、1、2又は3、

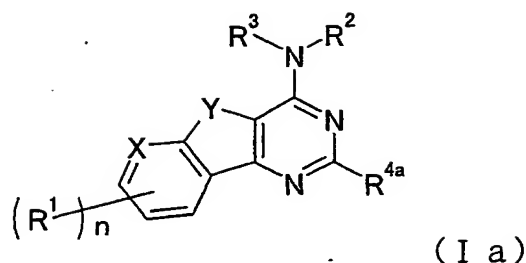
W及びX：同一又は異なって、N又はCH、

Y：O、S又はNH、

R⁴：-H、-低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-（置換基を有していてもよいアリール）、-低級アルキレン-（置換基を有していてもよいアリール）、-低級アルケニレン-（置換基を有していてもよいアリール）、-低級アルキニレン-（置換基を有していてもよいアリール）、-（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、-（置換基を有していてもよいシクロアルケニル）、-低級アルキレン-（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、-低級アルケニレン-（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、-低級アルキレン-（置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環）、-低級アルケニレン-（置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環）、-（置換基を有していてもよいヘテロアリール）、-低級アルキレン-（置換基を有していてもよいヘテロアリール）又は-低級アルケニレン-（置換基を有していてもよいヘテロアリール）。以下同様。）

本発明化合物（I）は、当該定義に含まれる、前記背景技術に記載の既知化合物、並びに後記実施例表に記載の化合物Z等の市販化合物を包含する。

また、本発明は、一般式（I a）又は（I b）で示される新規な縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩、及び当該化合物又はその塩と製薬学的に許容される担体を含む新規な医薬組成物に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 : -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、
-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、
-ハロゲン、-NO₂、-CN、-ハロゲン低級アルキル、-OR_b、-SR_b、-S
O₂-R_b、-SO-R_b、-COOR_b、-CO-R_b、-CONR_aR_b、-SO
₂NR_aR_b、-NR_aR_b、-NR_a-COR_b、-NR_a-SO₂R_b、-O-C
O-NR_aR_b又は-NR_aCO-COOR_b、-CO-含窒素飽和ヘテロ環、-C
ONR_a-低級アルキレン-OR_b、-CONR_a-低級アルキレン-NR_bNR_c、
-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR
_b、-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキ
レン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-
NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-N(低級アルキレン-NR_aR_b)₂、-C
ONR_a-OR_b、-NR_a-CO-NR_bR_c、又は、-OCOR_b

R^2 及び R^3 : 同一又は異なって、-H若しくは-低級アルキル、又は R^2 と R^3 とが
隣接するN原子と一体となって-NR²R³として置換基を有していてもよい含窒素飽
和ヘテロ環基を形成し、

R_a 及び R_c : 同一又は異なって、-H又は-低級アルキル、

R_b : -H、-低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリ
ール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n : 0、1、2又は3、

X : N又はCH、

Y : O、S又はNH

R^{4a} : - (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルキレン- (置換基を
有していてもよいアリール)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいア
リール)、-低級アルキニレン- (置換基を有していてもよいアリール)、- (置換

基を有していてもよいシクロアルキル)、－(置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、－低級アルキレン－(置換基を有していてもよいシクロアルキル)、－低級アルケニレン－(置換基を有していてもよいシクロアルキル)、－低級アルキレン－(置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環)、－低級アルケニレン－(置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環)、－(置換基を有していてもよいヘテロアリール)、－低級アルキレン－(置換基を有していてもよいヘテロアリール)又は－低級アルケニレン－(置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

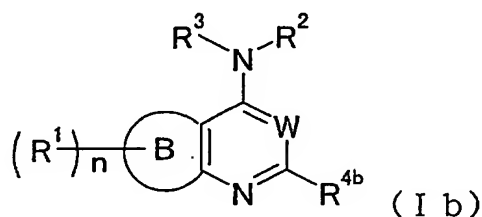
但し、以下の化合物を除く。

(1) XがN、YがS、nが3、かつ、R¹が－CN、－OEt及びフェニルの組合せ、且つR^{4a}が2-ニトロフェニルである化合物、

(2) XがCH、且つR^{4a}が－(置換基を有していてもよいヘテロアリール)である化合物、

(3) XがCH、YがO、nが0、且つR^{4a}が未置換フェニルである化合物、及び、

(4) XがN、YがS、nが2、R¹が共に未置換フェニル、且つR^{4a}が4-メトキシフェニル又は未置換フェニルである化合物。以下同様。)



(式中の記号は以下の意味を示す。)

B：ベンゼン環、又はO、S及びNから選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む5乃至6員単環ヘテロアリール環、

R¹：－低級アルキル、－低級アルケニル、－低級アルキニル、－シクロアルキル、－置換基を有していてもよいアリール、－置換基を有していてもよいヘテロアリール、－ハロゲン、－NO₂、－CN、－ハロゲン低級アルキル、－OR_b、－SR_b、－SO₂－R_b、－SO－R_b、－COOR_b、－CO－R_b、－CONR_aR_b、－SO₂NR_aR_b、－NR_aR_b、－NR_a－COR_b、－NR_a－SO₂R_b、－O－CO－NR_aR_b、－NR_aCO－COOR_b、－NR_aCOOR_b、－NR_aCO－低級アルキレン－アリール、－NR_a－SO₂－低級アルキレン－アリール、－NR_a－低級アルキレン－アリール、－低級アルキレン－OR_b、－低級アルキレン－NR

a R b、 $-\text{CO}-$ 含窒素飽和ヘテロ環、 $-\text{CONR a}-$ 低級アルキレン $-\text{OR b}$ 、 $-\text{CONR a}-$ 低級アルキレン $-\text{NR c R b}$ 、 $-\text{CONR a}-$ 低級アルキレン $-\text{含窒素飽和ヘテロ環}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{OR b}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{NR a R b}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{含窒素飽和ヘテロ環}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{OR b}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{NR a R b}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{NR c}-$ 低級アルキレン $-\text{NR a R b}$ 、 $-\text{NR c}-$ 低級アルキレン $-\text{NR a R b}$ 、 $-\text{N}(\text{低級アルキレン}-\text{NR a R b})_2$ 、 $-\text{CONR a}-\text{OR b}$ 、 $-\text{NR a}-\text{CO}-\text{NR b R c}$ 、又は、 $-\text{OCOR b}$

R^2 及び R^3 ：隣接するN原子と一体となって $-\text{NR}^2\text{R}^3$ として置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を形成し、

R a 及び R c ：同一又は異なって、 $-\text{H}$ 又は低級アルキル、

R b ： $-\text{H}$ 、低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n ：0、1、2又は3、但し、Bがベンゼン環のとき n は1、2又は3、

W：N又はCH、

R^{4b} ： $-($ 置換基を有していてもよいアリール $)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-$ (置換基を有していてもよいアリール)、 $-\text{低級アルケニレン}-$ (置換基を有していてもよいアリール)、 $-\text{低級アルキニレン}-$ (置換基を有していてもよいアリール)、 $-($ 置換基を有していてもよいシクロアルキル $)$ 、 $-($ 置換基を有していてもよいシクロアルケニル $)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-$ (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-\text{低級アルケニレン}-$ (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-\text{低級アルキレン}-$ (置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環)、 $-\text{低級アルケニレン}-$ (置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環)、 $-($ 置換基を有していてもよいヘテロアリール $)$ 、 $-\text{低級アルキレン}-$ (置換基を有していてもよいヘテロアリール)又は $-\text{低級アルケニレン}-$ (置換基を有していてもよいヘテロアリール)。

但し、以下の化合物を除く。

- (1) 4-(4'-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン、
- (2) 4-(4'-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(1H)-オン、
- (3) 4-(4'-モルホリニル)-2-フェニル-6-キナゾリノール及び6-メトキシ-4-(4'-モルホリニル)-2-フェニルキナゾリン、

- (4) 2, 4-ジアミノ-6-フェニル-8-ピペリジノピリミド[5, 4-d]ピリミジン、
- (5) Bがベンゼン環、WがN、nが2又は3、存在するR¹はすべて-OMe、且つ、R^{4b}が未置換、若しくは-ハロゲン、-NO₂、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲノ低級アルキル及び-CONR^aR^cからなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、
- (6) Bがベンゼン環、WがN、nが1、R¹は-ハロゲン又は-低級アルキル、且つR^{4b}が-（置換基を有していてもよいイミダゾリル基）である化合物、
- (7) Bがチオフェン環、且つ、WがCHである化合物、
- (8) Bがイミダゾール環、且つ、WがNである化合物、
- (9) Bがピリジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、未置換ピリジン、若しくは-低級アルキレン-（置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環）である化合物、
- (10) Bがピラジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、若しくはベンジルである化合物、
- (11) Bがベンゼン環、且つ、R^{4b}がスチリル、若しくは2-（5-ニトロ-2-フリル）ビニルである化合物、及び
- (12) Bがベンゼン環、WがCH、かつR²及びR³が隣接するN原子と一体となって、-（置換基を有していてもよいピペリジニル）又は-（置換基を有していてもよいペラジニル）である化合物。以下同様。）

また、本発明は、一般式（I）、（I a）又は（I b）で示される縮合ヘテロアリアル誘導体又はその塩の有効量を、ヒト又は動物に投与することからなる、PI3Kの関与する疾患（殊に癌）の治療方法、並びに、該縮合ヘテロアリアル誘導体又はその塩の、PI3Kの関与する疾患の治療用医薬品（殊に抗癌剤）の製造のための使用を提供する。

発明の実施における最良の形態

一般式（I）、（I a）及び（I b）の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～10個、好ましくは1～6個、より好ましくは1～3個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1乃至6個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル及びエチル基である。「低級アルケニル」としては、好ましくは、ビニル

、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル基等である。「低級アルキニル」としては、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル基等である。「低級アルキレン」、「低級アルケニレン」並びに「低級アルキニレン」としては、前記低級アルキル、低級アルケニル並びに低級アルキニルの2価基であり、メチレン、エチレン、ビニレン、プロペニレン、エチニレン、プロピニレン基が好ましい。「シクロアルキル」並びに「シクロアルケニル」としては、好ましくは炭素数3~8個のシクロアルキル基並びにシクロアルケニル基であり、特に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル並びにシクロペンテニル基である。

「ハロゲン」としては、F、Cl、Br及びI原子が挙げられる。「ハロゲノ低級アルキル」としては、1個以上の前記のハロゲン原子で置換された、前記低級アルキルであり、好ましくは $-CF_3$ である。

本明細書中、「含窒素飽和ヘテロ環基」は、環原子としてN原子を1乃至2個包含し、更にO若しくはS原子を1個含んでいてもよく、架橋を有していてもよい5乃至7員含窒素飽和ヘテロ環基であり、1つのベンゼン環と縮合していてもよい。好ましくは、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジル及びモルホリニル基である。また、 $-NR^2R^3$ が形成する含窒素飽和ヘテロ環基としては、好ましくは、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、ピペリジノ及びモルホリノ基であり、特に好ましくは、モルホリノ基である。

本明細書中、「アリール」なる語は、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましく、更に好ましくはフェニル及びナフチル基である。

本明細書中、「ヘテロアリール」は、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環ヘテロアリール、並びにベンゼン環と縮合した2環式ヘテロアリールであり、部分的に飽和されていてもよい。ここに、単環ヘテロアリールとしては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルが好ましく、2環式ヘテロアリールとしては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリルが好ましい。

。部分飽和ヘテロアリールとしては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基等が挙げられる。特に好ましくは、5乃至6員単環ヘテロアリールであり、中でも、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニルである。

Bにおける「O、S及びNから選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む5乃至6員単環ヘテロアリール環」としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン及びピラジン環が挙げられ、好ましくはピリジン、ピラジン、チオフェン環、更に好ましくはピリジン環である。

「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」、「置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環」における置換基としては、1～5個の同一又は異なる任意の置換基である。好ましくは、下記A群から選択される置換基である。なお、R、R'及びR''は、同一又は異なってH又は低級アルキルを示す。以下同様。

A群：-低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン、-ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-OR、-NO₂、-CN、=O、-OR、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-NRR'、-O-低級アルキレン-OR、-O-低級アルキレン-アリール、-SR、-SO₂-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-COOR、-COO-低級アルキレン-アリール、-COR、-CO-アリール、-アリール、-CONRR'、-SO₂NRR'、-NRR'、-NR''-低級アルキレン-NRR'、-NR'-低級アルキレン-OR、-NR-低級アルキレン-アリール、-NRCO-低級アルキル、-NRSO₂-低級アルキル、-シクロアルキル及び-シクロアルケニル。

但し、R⁴、R^{4a}及びR^{4b}における「置換基を有していてもよいアリール」並びに「置換基を有していてもよいヘテロアリール」の置換基としては、好ましくは、以下a)～c)に挙げる置換基から選択される、同一又は異なる任意の置換基1～5個である。

a) -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-ハロゲン、-ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-OR、-NO₂、-CN、=O、-O-ハロゲノ低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-COOR、-C

〇〇—低級アルキレン—アリール、—COR、—CO—アリール、—CONRR'、—SO₂NRR'、—Cyc、又は—Alp—Cyc（ここで、Alpは低級アルキレン、低級アルケニレン又は低級アルキニレンを、Cycは—A群の置換基で1～5個置換されているアリール、—A群の置換基で1～5個置換されているヘテロアリール、—A群の置換基で1～5個置換されている含窒素飽和ヘテロ環、—A群の置換基で1～5個置換されているシクロアルキル又は—A群の置換基で1～5個置換されているシクロアルケニルを示す。以下同様。）。

b) —NR—E—F（ここで、Eは—CO—、—COO—、—CONR'—、—SO₂NR'—又は—SO₂—、Fは—Cyc又は—（—ハロゲン、—NO₂、—CN、—OR、—O—低級アルキレン—NRR'、—O—低級アルキレン—OR、—SR、—SO₂—低級アルキル、—SO—低級アルキル、—COOR、—COR、—CO—アリール、—CONRR'、—SO₂NRR'、—NR—CO—低級アルキル、—NRR'、—NR'—低級アルキレン—OR、—NR''—低級アルキレン—NRR'及び—Cycからなるグループから選択される基で置換されている低級アルキル、低級アルケニル若しくは低級アルキニル基）を示す。以下同様。）

c) —Z—R'、—Z—Cyc、—Z—Alp—Cyc、—Z—Alp—Z'—R'又は—Z—Alp—Z'—Cyc（ここで、Z及びZ'は同一又は異なって、O、S又はNRを示す。以下同様。）

特に好ましくは、—低級アルキレン—OR、—CONRR'、—NR—CO—Cyc¹（ここにCyc¹は—A群の置換基で1～5個置換されているアリール、—A群の置換基で1～5個置換されているヘテロアリール又は—A群の置換基で1～5個置換されている含窒素飽和ヘテロ環、以下同様）、—NR—SO₂—Cyc¹、—OR、—NRR'、—O—低級アルキレン—NRR'及び—O—低級アルキレン—（A群の置換基で1～5個置換されている含窒素飽和ヘテロ環）が好ましい。

nが2～4の場合、複数の基R¹は同一であっても異なってもよい。

本発明の一般式（I）、（Ia）及び（Ib）で示される化合物中、好ましい化合物としては、

（1）R²及びR³が、—NR²R³として、—OH、=O及び—低級アルキルからなる群から選択される1～2個の置換基を有している含窒素飽和ヘテロ環基である化合物、

- (2) R^2 及び R^3 が、 $-NR^2R^3$ として一モルホリノである化合物、
- (3) WがNである化合物、
- (4) R^4 、 R^{4a} 又は R^{4b} がー（置換基を有していてもよいアリール）又はー（置換基を有していてもよいヘテロアリール）である化合物、
- (5) Bがベンゼン環； R^1 が、ー低級アルキル、ー低級アルケニル、ー低級アルキニル、ーシクロアルキル、ー置換基を有していてもよいアリール、ー置換基を有していてもよいヘテロアリール、ーハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ーハロゲン低級アルキル、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-SO_2-R^b$ 、 $-SO-R^b$ 、 $-COOR^b$ 、 $-CO-R^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-NR^a-SO_2R^b$ 、 $-O-CO-NR^aR^b$ 又は $-NR^aCO-COOR^b$ である化合物、
- (6) Bがピリジン、ピラジン又はチオフェン環、且つnが0である化合物、
- (7) XがN、YがO、且つnが0である化合物、
- (8) R^4 、 R^{4a} 又は R^{4b} が、ー低級アルキレンーOR、 $-CONRR'$ 、 $-NR-CO-Cyc^1$ 、 $-NR-SO_2-Cyc^1$ 、OR、 $-NRR'$ 、 $-O-$ 低級アルキレンー NRR' 及び $-O-$ 低級アルキレンー（A群の置換基で1～5個置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環）からなる群から選択される置換基を有するアリールである化合物、及び
- (9) 後記試験例3に示すメラノーマ細胞増殖阻害試験において、 $5\mu M$ 以下の阻害活性（ IC_{50} ）を有する化合物である。

である。

一般式（I a）で示される特に好ましい化合物としては、 R^{4a} が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル）₂、 $-O-$ 低級アルキレンー NH_2 及び $-O-$ 低級アルキレンー（低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環）から選択される少なくとも1つの置換基を有するフェニル基である化合物である。

また、一般式（I b）で示される特に好ましい化合物としては、

- (1) WがN、 R^{4b} がー（置換基を有していてもよいアリール）、且つ R^2 及び R^3 が $-NR^2R^3$ として一モルホリノである化合物、
- (2) Bがベンゼン環、nが1又は2、 R^1 がーハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ーハロゲン低級アルキル、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 又は $-NR^a-SO_2R^b$ である化合物、及び

(3) Bがピリジン、ピラジン又はチオフェン環、nが0、且つR^{4b}が-OH、-CH₂OH及び-CONH₂から選択される少なくとも1つの置換基で置換されたフェニルである化合物である。

本発明化合物中、好適な化合物としては、一般式(I a)で示される化合物としては、(Co 17) 6-アミノ-3'-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ニコチンアニリド；(Co 33) 4-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アニリン；(Co 50) 3-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール；(Co 69) 4-モルホリノ-2-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]ピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン；(Co 73) 3'-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アクリルアニリド；及びこれらの塩である。また、一般式(I b)で示される化合物としては、(Co 144) N-[2-(3-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル]アセタミド；(Co 164) 3-(4-モルホリノピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェノール；(Co 172) 3-(4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール；(Co 174) 3-(4-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェノール；(Co 186) 3-(6-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)フェノール；(Co 190) 3-(4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール；(Co 191) 3-(4-モルホリノプテリジン-2-イル)フェノール；及びこれらの塩である。

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

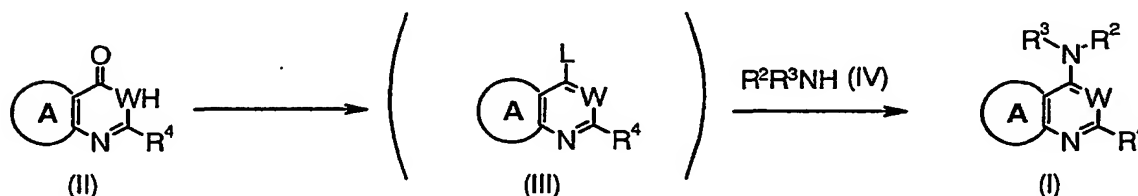
また、本発明化合物は、塩を形成する場合がある。製薬学的に許容される塩であれば、特に制限はないが、酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられ、塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)、(I a)若しくは(I b)及びそれ

らの塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

(製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造方法を説明する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

第1製法



(式中、Lは脱離基を示す。以下同様。)

本製法は、一般式(II)で示される化合物を常法により反応性誘導体(III)に導いた後、アミン(IV)を反応させて本発明化合物(I)を得る方法である。反応性誘導体(III)において、脱離基Lを有する反応部位がA環あるいは置換基R⁴上にも存在する場合、所望により同一あるいは異なるアミン(IV)を再び反応させることもできる。同様に発明化合物(I)においてA環あるいはR⁴にクロロ基、フルオロ基等の脱離基Lが存在する場合、J. Am. Chem. Soc., 68, 1288 (1946)に記載の方法に準拠した加水分解反応、あるいはTetrahedron Lett., 40, 675 (1999)に記載の方法に準拠したアルコシドを反応剤とするイプソ置換反応等の官能基変換を行うこともできる。

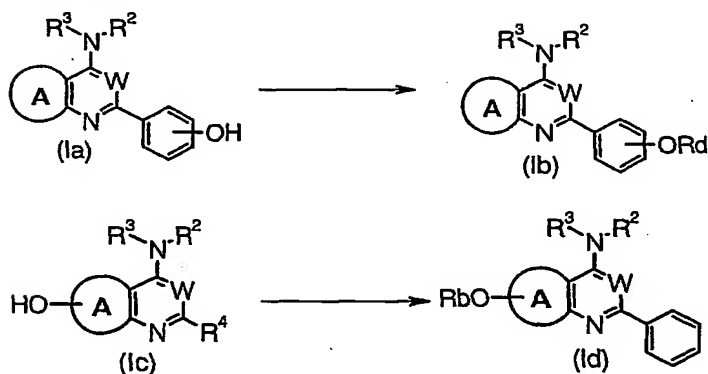
Lが示す脱離基としては、好ましくはハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の有機スルホン酸残基等が挙げられる。

活性中間体(III)を得る反応は常法により行うことができる。脱離基が塩素原子である場合には、オキシ塩化リン、塩化オキザリル、または塩化チオニルを冷却下乃至加熱下にて反応に不活性な溶媒中または無溶媒にて行われる。反応に不活性な溶媒としてはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-

ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ピリジン、コリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。反応に際しては、塩基（好ましくはジアルキルアニリン、トリエチルアミン、アンモニア、ルチジン、コリジン等）またはリン塩化物（例えば5塩化リン）、4級アンモニウム塩（例えばテトラエチルアンモニウムクロリド）、N,N-ジアルキルアミド化合物（例えばジメチルホルムアミド(DMF)）を反応促進剤として用いることができる。脱離基がスルホニルオキシ基の場合には、対応するスルホン酸塩化物から常法により合成することができ、例えば、Tetrahedron Lett. 23(22), 2253 (1982)、Tetrahedron Lett. 27(34), 4047 (1986)に記載の方法に準じて行うことができる。

反応性誘導体(III)に対しアミン(IV)を作用させ化合物(I)を得る反応は、反応に不活性な溶媒の存在下あるいは非存在下にアミン(IV)化合物を冷却下乃至加熱下に作用させることにより行うことができる。溶媒としては、前記と同様の物が挙げられ、これらを単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。反応に際しては、水素化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン(TEA)、ピリジン、2,6-ルチジン等の有機塩基の存在下反応を行うと反応が促進する場合がある。

第2 製法



(式中、 Rd は一置換基を有していてもよい低級アルキルを、 Rb は前記の意味を示す。以下同様。)

本製法は、一般式 (Ia) 若しくは(Ic)で示されるヒドロキシ置換化合物を常法によりO-アルキル化反応に付し、(Ib)若しくは(Id)を得る方法である。反応は、例えばトリエチ

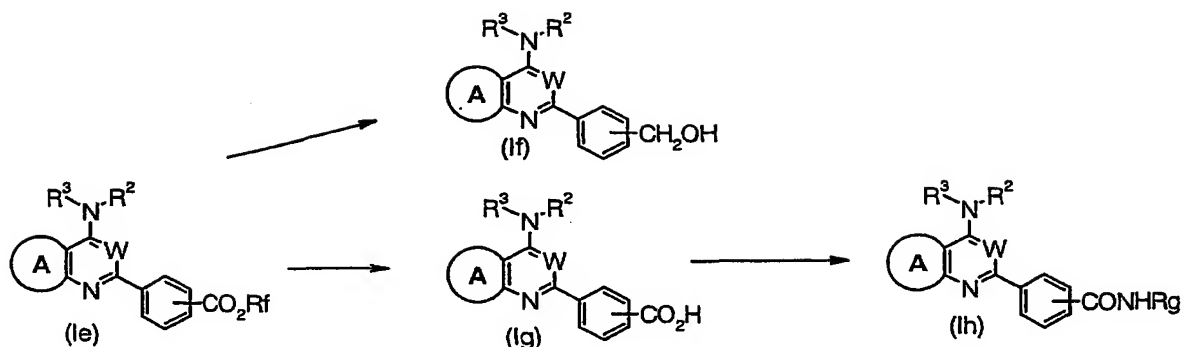
ルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、*t*-ブトキシカリウム等の塩基存在下にアルキル化剤として例えばハロゲン化アルキルあるいはスルホン酸エステル等を作用させる方法が挙げられる。反応温度は、冷却下乃至加熱下に行うことができ、原料化合物の種類等により適宜選択されるべきである。O-アルキル化反応において溶媒として水を用いる場合、あるいは水を添加する反応条件を用いる場合には、例えば硫酸水素テトラ *n*-ブチルアンモニウム等の相関移動触媒の存在下反応を行うと反応が促進する場合がある。

O-アルキル化反応の別法としては、光延反応等が挙げられ、例えば *Synthesis*, 1 (1981)に記載の方法およびその改良法を用いることができる。また、水酸基に対しヒドロキシエチル化する場合には、[1,3]ジオキソラン-2-オン等の炭酸エステルを用いる方法も有効であり、例えば *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 781 (1946)に記載の方法を用いることができる。

また、発明化合物 (Ib)、(Id) において R b、R d 上に反応性官能基が存在する場合、公知の反応を用いて官能基変換を行うことができる。例えば、R b、R d 上に水酸基が存在する場合には、前述のO-アルキル化反応を行うことができ、ハロゲン等の脱離基が存在する場合には、適当なアルコールまたはアミンを反応させることにより前述の方法でO-アルキル化あるいは後述の第4製法に記載の方法でN-アルキル化を行うことができ、エステル基が存在する場合には後述の第3製法に記載の方法で、カルボン酸、ヒドロキシメチル基、アミド基へと官能基変換することができる。

本製法の原料化合物 (Ia) 及び (Ic) は、その水酸基がアシル系の保護基 (例えば、アセチル基、トシル基等) で保護された原料化合物を用いて前記第1製法記載の方法により製造できる。なお、反応性誘導体 (II) を合成する反応剤としてオキシ塩化リンを用い、ついで所望のアミノ基を反応させ (I) を合成する際、原料、保護基の種類、反応の条件および後処理の方法によっては水酸基の保護基が外れ、O-リン酸アミド化合物が生成する場合がある。その際、例えば *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 2564 (1989)に記載の方法でリン酸アミド基を除去することができる。その他、一般的な保護基の導入・脱保護は前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」記載の方法で行うことができる。

第3製法

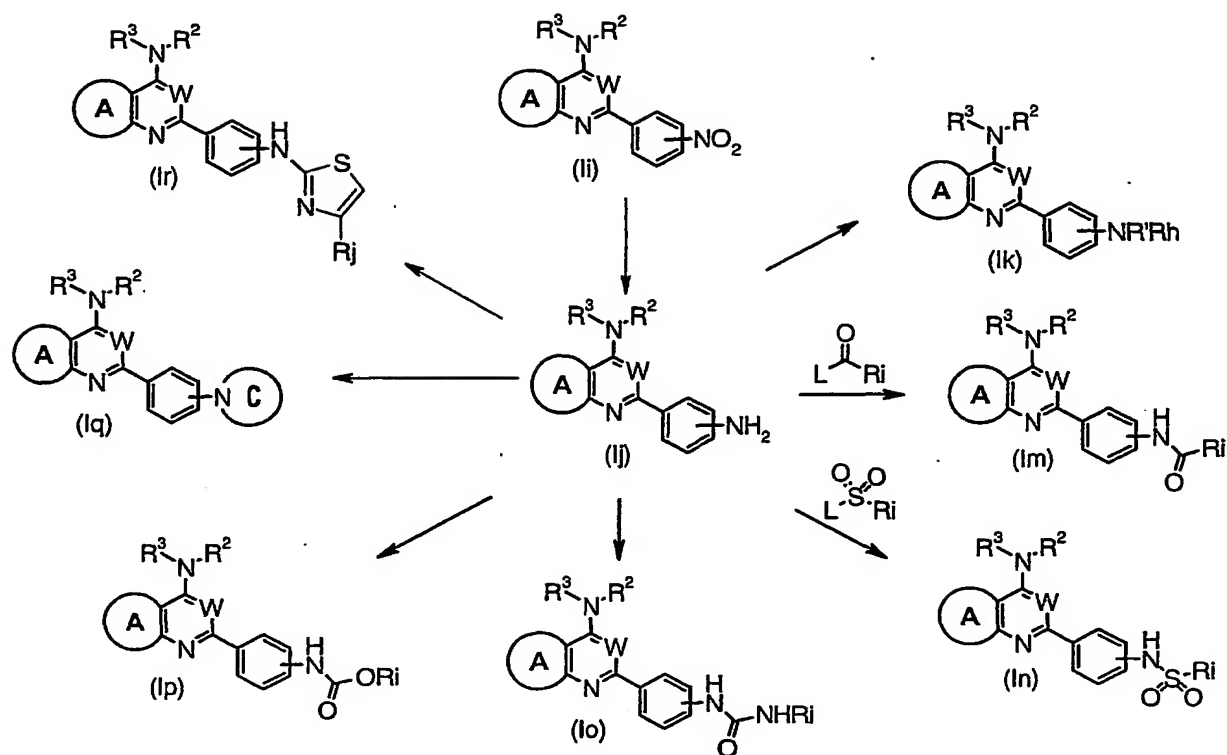


(式中、R_fは低級アルキルを、R_gは置換基を有していてもよい低級アルキルを示す。以下同様。)

本製法は、一般式(Ie)で示される本発明のエステル化合物に対して官能基変換反応を行うことにより本発明の他の化合物、ヒドロキシメチル体(If)、カルボン酸誘導体(Ig)、アミド誘導体(Ih)をそれぞれ得る方法である。各種反応はいずれも常法により行うことができ、例えば日本化学会編「実験化学講座」(丸善)、前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載されている方法を用いることができる。

好ましくは、ヒドロキシメチル体(If)に導く還元反応は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、ボラン、Vitride等の還元剤を用いて、エーテル系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒等の反応に不活性な溶媒中で行うことができる。カルボン酸誘導体(Ig)に導く加水分解反応は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等をメタノール、エタノール、THF、水等の溶媒を単独であるいは2種類以上混合して作用させることにより行うことができる。化合物(Ih)に誘導するアミド化反応は、カルボン酸の反応性誘導体、例えば酸ハロゲン化物(酸クロリド等)又は酸無水物に変換した後、アミンを作用させることにより行うことができる。アミンを作用させる際、反応に不活性な溶媒中、塩基(水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、TEA、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基)の存在下行う事が好ましい。更に、アミド化はカルボン酸を、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等)の存在下に反応に不活性な溶媒中で反応させることにより行うこともできる。その際、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等の添加剤を加えてもよい。反応温度及び溶媒は、原料化合物に応じて適宜選択できる。

第4製法



(式中、 R' は前記の意味を、 Rh は一置換基を有していてもよい低級アルキルを、 Ri は、 $-Cyc$ 又は一置換基を有していてもよい Alp を示す。C環は一置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環を、また Rj は $-H$ 、一低級アルキル、一アリール等を示す。以下同様。)

本製法は、一般式(Ii)で示される本発明のニトロ化合物を還元反応によりアミノ化合物(Ij)に導いた後、N-アルキル化、アミド化、スルホナミド化、ウレア化、カルバミン酸化、イミド化あるいはアミノチアゾール化等の各種修飾反応に付して、本発明の他の化合物 (Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)あるいは(Ir)をそれぞれ得る方法である。さらに、所望によりこれらの生成物を更にN-アルキル化等の公知の置換基の変換を適宜実施することもできる。

各種反応はいずれも常法により行うことができ、例えば前出の「実験化学講座」、
「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載されている方法を用いることができる。以下好ましい方法を列記する。

ニトロ化合物の還元反応は、メタノール等のアルコール系溶媒中、水素ガス雰囲気下において、パラジウム-炭素 (Pd-C) 等の触媒の存在下行うことができる。

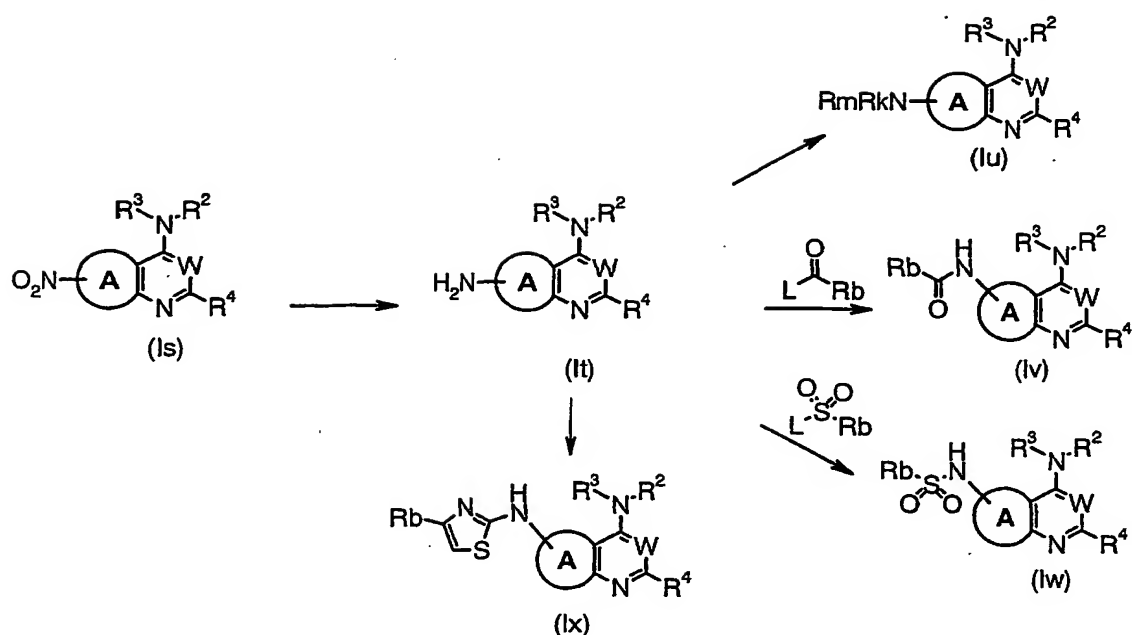
N-アルキル化は、各種アルデヒドを原料とする場合、水素化ホウ素ナトリウム、

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等を還元剤として用いた還元的アミノ化、あるいはディーンスターク脱水装置等を用いて、イミンを形成した後に還元剤として水素化ホウ素ナトリウム等を作用させる方法により行うことができる。また、原料としてヨウ化メチル、臭化ベンジル等のハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル等のアルキル化剤を用いる場合には、DMF、アセトニトリル、トルエン等の反応に関与しない溶媒中、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、冷却下乃至加熱下に行うことができる。モノアルキル化は、原料となるアミン体を例えばトリフルオロアセチル基等でアシル化した後、ハロゲン化アルキルを用いて常法によりアルキル化を行い、アシル基を脱保護することにより効果的に行うことができる。ジアルキル化は、2当量以上のハロゲン化アルキルを反応させれば良いが、例えばジメチル化の場合には、ギ酸中、ホルマリンを室温乃至加熱下作用させることにより行うことができる。

アミド化反応は、前記第3製法と同様に行うことができる。スルホナミド化反応は、反応性誘導体として酸ハロゲン化物（酸クロリド等）又は酸無水物を用いて、反応に不活性な溶媒中で行うことができる。ウレア化は、芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、各種イソシアネートを冷却下乃至加熱下反応させることにより行うことができる。カルバミン酸化は各種クロロギ酸エステル誘導体を、反応に不活性な溶媒中で冷却下乃至加熱下に作用させることにより行うことができる。イミド化は、コハク酸無水物、マレイン酸無水物等を用いることにより実施できる。

アミノチアゾール化は、アミノ化合物（I j）をチオウレア誘導体に導いた後、 α -ハロゲン化ケトン等を作用させることにより行うことができる。チオウレア誘導体に導く方法としては例えば、Synth Commun 1998, 28 (8), 1451. J Org Chem, 1984, 49 (6), 997. Org Synth, 1963, IV, 180. J. Am. Chem. Soc, 1934, 56 1408.等を挙げることができる。チオウレア誘導体のチアゾールへの誘導は、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはメチルエチルケトン等のカルボニル系溶媒中、冷却下乃至加熱下 α -ハロゲン化ケトン類を作用させることにより行うことができる。反応の際、塩基（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）を添加することにより反応が円滑に進行することがある。

第5製法



Rk 及び Rm は一置換基を有していてもよい低級アルキルを示す。)

本製法は、一般式(Is)で示される本発明のニトロ化合物からアミノ化合物(It)に導いた後、各種修飾反応に付して、本発明の他の化合物を得る方法である。各反応は第4製法と同様にして行うことができる。

その他の製法

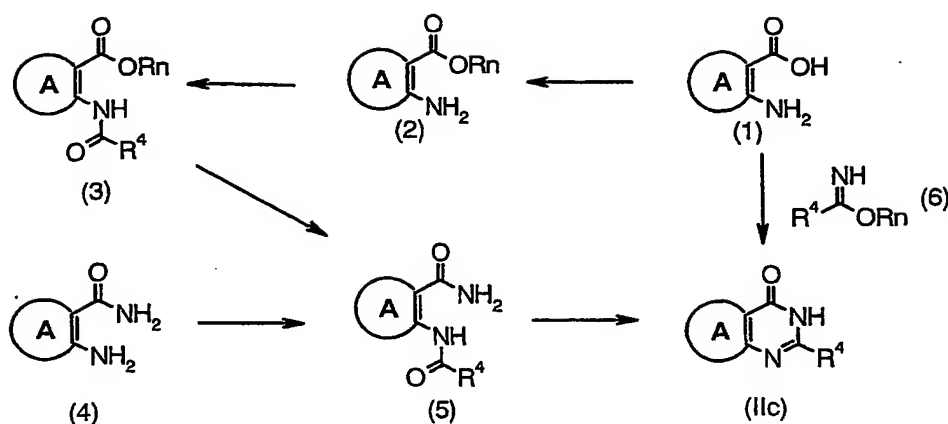
その他の本発明化合物は、上記製造方法と同様の方法あるいは、常法の各種反応を用いて、製造することができる。各種反応は、例えば前出の「実験化学講座」、「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載されている方法を適宜用いることができる。

例えば、メトキシ基を有する化合物を脱メチル化することによりフェノール誘導体を得る場合は、「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載されている方法、即ち、ジメチルスルホキド(DMSO)等の溶媒中、室温乃至加熱下、脱メチル化剤としてシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を作用させる方法で行うことができる。

原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物(II)は、例えば下記合成経路図に示される反応を用いて常法により製造できる。

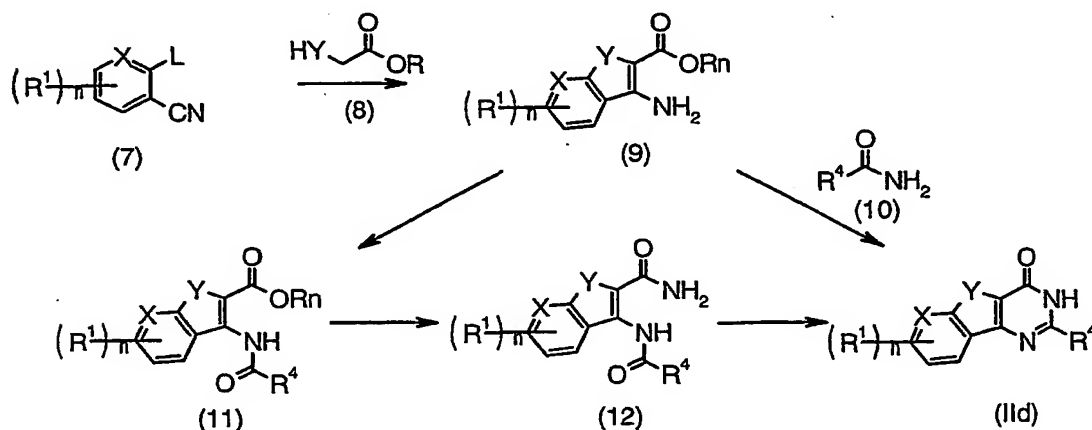
(製法1)



(式中、R_nは低級アルキルを示す。以下同様。)

原料化合物(IIc)は、アミド化合物である中間体(5)の閉環反応またはアントラニル酸誘導体である原料化合物(1)に対し、イミデート(6)を作用させる閉環反応により合成することができる。用いる閉環反応はピリミジン環形成反応の常法、例えば、中間体(5)の閉環反応ではChem. Pharm. Bull., 39(2) 352 (1991)に記載の方法、中間体(1)および(6)を原料とする反応では、J. Med. Chem., 9, 408 (1966)に記載の方法を挙げることができる。なお、アミド化合物である中間体(5)は、アニリン誘導体(4)を常法によりアミド化あるいは、常法により(1)に対しカルボン酸のエステル化、アミノ基のアシル化、エステル基のアミド基への変換を順次行うことにより合成され、例えば、J. Med. Chem., 33, 1722 (1990)、Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., 9(3), 305 (1974)等に準拠した方法を採用できる。なお、(2)を原料としたアシル化により(3)を得る際、原料の種類、反応条件により、ジアシル化が進行することがある。その場合は、塩基性条件下で処理することにより所望のモノアシル体(3)を得ることができる。

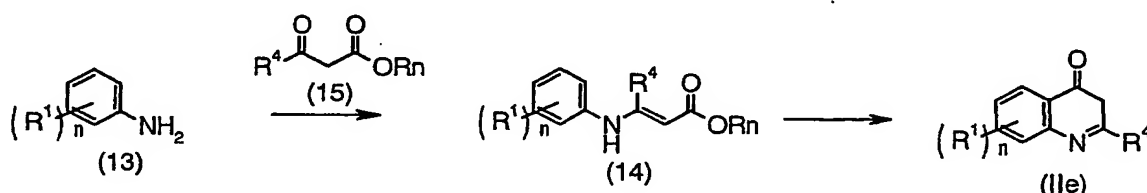
(製法2)



原料化合物(IIId)は、アミド化合物である中間体(12)の閉環反応またはエステル誘導体

である中間体(7)に対しアミド化合物(10)を作用させる閉環反応により合成することができる。中間体(12)の閉環反応は前記と同様にして、中間体(7)および(10)を原料とする反応では、例えば、J. Med. Chem., 37, 2106 (1994)に記載の方法で行うことができる。なお、アミド化合物である中間体(12)は、エステル化合物(7)を常法による官能基変換を行うことにより調整することができる。また、2環性エステル化合物である中間体(9)は、ニトリル化合物(7)に対し、エステル化合物(8)を塩基存在下作用させる5員環構築反応により合成される。例えば、J. Org. Chem. 37, 3224 (1972)または、J. Heterocycl. Chem. 11(6), 975 (1974)等に準拠した方法により合成することができる。

(製法3)



原料化合物(IIe)は、例えば原料化合物(14)の閉環反応により合成される。好適な条件としては、化合物(14)をジフェニルエーテル等の高沸点溶媒中あるいは溶媒を用いずに加熱する方法が挙げられる。原料化合物(14)は、常法により合成することができ、例えば対応するアニリン(13)と化合物(15)の縮合反応により合成される。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離体のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法により〔例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、キナーゼ阻害活性、殊に PI3K 阻害活性を有することから、PI3K の関与する異常な細胞増殖を阻害するために使用されうる。よって、PI3K による異常

な細胞増殖が関与する疾患、例えば、再狭窄、動脈硬化、骨疾患、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大、アテローム性動脈硬化症、炎症、血管新生、脾炎、腎疾患、癌等の治療剤として有用である。殊に、本発明化合物は、良好な癌細胞増殖阻害作用を有しており、癌、好ましくは全ての固形癌及びリンパ腫、特に、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌、脾癌、腎癌、胃癌、脳腫瘍などの治療に有用である。

本発明化合物の薬理作用は以下の薬理試験によって、確認された。

試験例 1 PI3K (p110 α サブタイプ) の阻害試験

測定は baculovirus 発現系で調製した酵素 (bovine p110 α) を用いて行った。酵素の調製は I Hiles et al., Cell, 70, 419, 1992 に準拠して行った。評価化合物は 10mM の DMSO 溶液として調製し、DMSO にて系列希釈した。

評価化合物 (0.5 μ l) と酵素を 25 μ l の緩衝液 (40mM Tris-HCl (pH 7.4), 200 mM NaCl, 2mM dithiothreitol, 5mM MgCl₂) 中で混合した後、10 μ g PI (Sigma), 2 μ Ci [γ -³²P]ATP (Amersham Pharmacia), 80 μ M 非放射 ATP (Sigma) を含む 5mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液を 25 μ l 加えて反応を開始した。37°C 15 分反応後、200 μ l の 1M HCl, 400 μ l の CHCl₃/MeOH (1:1) を加え、攪拌、遠心分離した。有機層を 150 μ l の MeOH/1M HCl (1:1) で 2 回再抽出し、その放射活性を Cerenkov 光で測定した。

化合物の阻害活性の IC₅₀ は、DMSO のみ添加したときの放射活性を 100%、酵素無しの時の放射活性を 0% とし、50% 阻害する試験化合物の濃度として算出した。

本発明化合物は良好な p110 α サブタイプ阻害活性を有していた。例えば、化合物 (以下 Co と略記する) 10、Co 17、及び Co 24 は 1 μ M 以下の IC₅₀ を有していた。

また、本発明化合物は、上記と同様の方法により、他のサブタイプ (例えば C2 β サブタイプ) にも阻害活性を有することが確認された。

試験例 2 大腸癌細胞の増殖阻害試験

大腸癌細胞株 HCT116 細胞は 10% Fetal bovine serum を含む McCoy's 5A 培地 (GIBCO) で培養した。HCT116 (5000 cells/well) を 96 穴プレートに播種し、一晚培養した。そこに培地で希釈した化合物を終濃度 0.1~30 μ M (最終 DMSO 濃度、1%) になるように添加し、72 時間培養後、アラマーブルー試薬を加えた。2 時間後、励起波長 530nm、消光波長 590nm の蛍光強度の比を阻害活性の IC₅₀ を求めた。本発明の

Co 14、Co 24、Co 25、Co 31、Co 46 及び Co 47 の化合物は良好な癌細胞増殖阻害作用を有していた。

試験例 3 メラノーマ細胞の増殖阻害試験

メラノーマ細胞株 A375 細胞は 10%ウシ胎児血清を含む DMEM 培地 (GIBCO) で培養した。A375 細胞を、予め $1 \mu\text{l/well}$ (終濃度 $0.001 \sim 30 \mu\text{M}$) を含む 96 穴プレートに $10,000 \text{ cells}/100 \mu\text{l}$ で播種した。46 時間培養後、アラマーブルー試薬 ($10 \mu\text{l/well}$) を加えた。2 時間後、励起波長 530nm 、消光波長 590nm の蛍光強度の比を測定し、上述の方法と同様に、試験化合物の IC_{50} を求めた。

本発明化合物は良好な増殖阻害活性を有していた。例えば、Co 17、Co 33、Co 50、Co 69、Co 164、Co 172、Co 174、Co 186、Co 190 及び Co 191 は良好なメラノーマ細胞増殖阻害作用を有しており、その IC_{50} 値は $0.33 \sim 4.26 \mu\text{M}$ であった。一方、公知の PI3K 阻害剤である LY294002 の値は $8.39 \mu\text{M}$ であった。

本発明化合物は、上記の癌細胞株以外に、子宮頸癌細胞株 HeLa 細胞、肺癌細胞株 A549, H460 細胞、大腸癌細胞株 COLO205, WiDr, Lovo 細胞、前立腺癌細胞株 PC3, LNCaP 細胞、卵巣癌細胞株 SKOV-3, OVCAR-3, CH1 細胞、グリオーマ細胞株 U87 MG 細胞、膵臓癌細胞株 BxPC-3 細胞に対しても、良好な癌細胞増殖阻害作用を有していた。

試験例 4 in vivo 癌増殖阻害試験

ヒト子宮頸部癌である HeLaS3 株の 5×10^6 個を雌性 Balb/c ノードマウスの背側部皮下に移植した。評価化合物は、腫瘍容量が $100 \sim 200\text{mm}^3$ に達した時点から 2 週間 1 日 1 回腹腔内投与した。また、対照群には 20%hydroxypropyl- β -cyclodextrin/saline を腹腔内投与した。腫瘍径の測定にはノギスを用い、最終投与の翌日まで経時的に測定した。腫瘍容量は以下の計算式で算出した。

$$\text{腫瘍容量}(\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{短径}(\text{mm})^2 \times \text{長径}(\text{mm})$$

本試験において、本発明化合物は対照群に比して良好な癌増殖抑制作用を示した。

本発明の医薬は、一般式 (I)、(I a) 又は (I b) で示される本発明化合物の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、

経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、約0.0001から50mg/kg、好ましくは約0.001から10mg/kg、更に好ましくは約0.01から1mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、約0.0001から1mg/kg、好ましくは約0.0001から0.1mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

本発明化合物は単独で、あるいは他の治療方法（例えば、放射線療法や外科手術）と併わせて用いることが出来る。また、他の抗癌剤、例えば、アルキル化剤(cisplatin、carboplatin 等)、代謝拮抗剤(methotrexate、5-FU 等)、抗癌性抗生物質(adriamycin、bleomycin 等)、抗癌性植物アルカロイド(taxol、etoposide 等)、抗癌性ホルモン剤(dexamethasone、tamoxifen 等)、抗癌性免疫系薬剤(interferon α , β , γ 等)などと併用してもよい。



発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記に記載の化合物に限定されるものではない。

表 1～3 及び 13～16 には、実施例で使用した原料化合物を、並びに表 4～11 及び 17～24 には代表的な本発明化合物を物理化学的性状と共に示す。なお、表 12 及び 25～26 に化学構造式を掲記する本発明化合物は、実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造されるものである。

表中の略号は、Rco：原料化合物の化合物番号； Rex：参考例化合物の製造法（数字は後記参考例の番号を示し、当該化合物をこの参考例に記載の方法若しくはこれと同様の方法で製造した事を示す。）； Co：本発明化合物の化合物番号； Str：構造式； Sal：塩； Syn：製造法（数字は後記実施例の番号を示し、当該化合物をこの実施例に記載の方法若しくはこれと同様の方法で製造した事を示す。）； DAT：物理化学的性状（F：FAB-MS (M+H)⁺； FN：FAB-MS (M-H)⁻； E：EI-MS； M：融点[°C]； (dec.)：分解； N1：NMR(DMSO-d₆, TMS 内部標準)の特徴的ピーク δ ppm)； Ac：アセチル； Bn：ベンジル； Ph：フェニル； Ts：4-トルエンスルホンイル； Ms：メタンスルホンイル； Me：メチル； Et：エチル をそれぞれ示す。なお、置換基に置換可能な位置が複数有る場合は、置換基の前に置換位置を記載する（ex. 6-MeO-7-HO：6-メトキシ-7-ヒドロキシ置換を示す）。

表 1

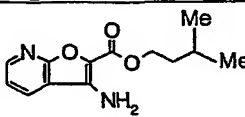
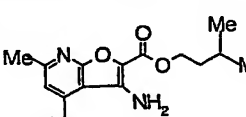
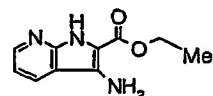
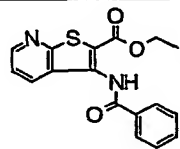
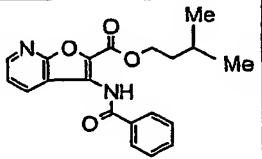
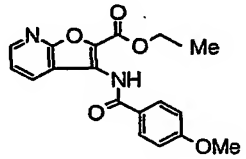
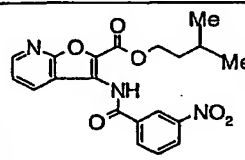
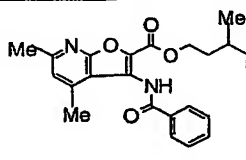
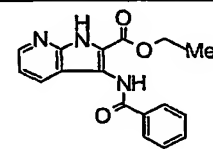
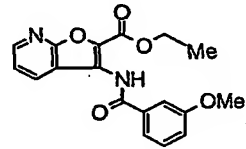
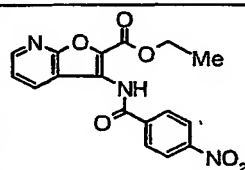
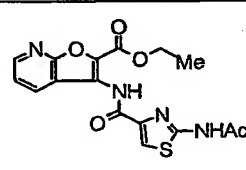
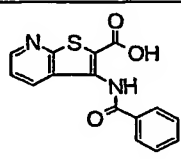
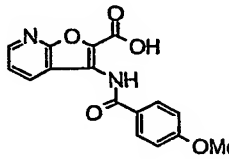
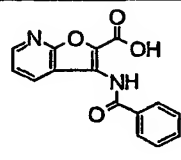
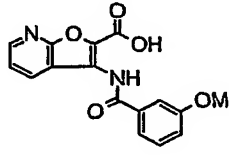
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
1	1		F: 249	2	1		F: 277
3	2		F: 206	4	3		F: 327
5	3		F: 353	6	3		F: 341
7	3		F: 398	8	3		F: 381
9	3		F: 310	10	3		F: 341
11	4		F: 356	12	4		F: 375
13	5		F: 299	14	5		FN: 311
15	5		FN: 281	16	5		FN: 311

表 2

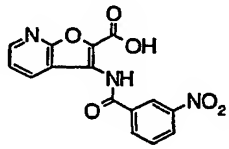
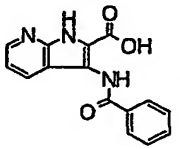
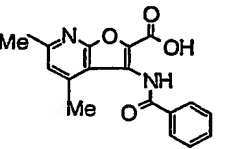
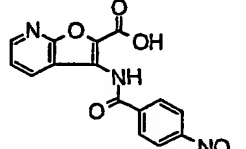
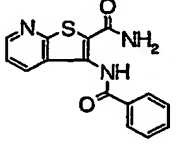
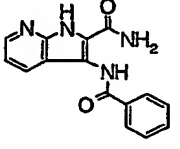
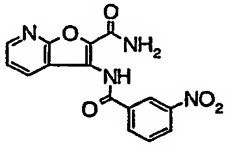
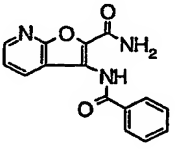
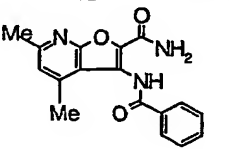
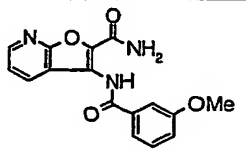
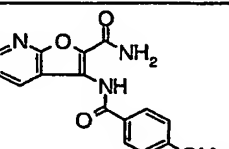
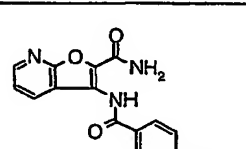
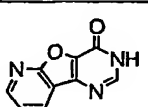
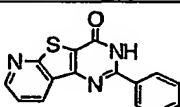
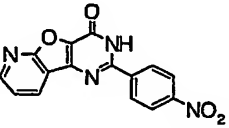
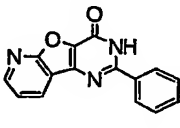
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
17	5		FN: 326	18	5		F: 282
19	5		F: 311	20	5		FN: 326
21	6		F: 298	22	6		FN: 279
23	6		FN: 325	24	6		F: 282
25	6		F: 310	26	6		F: 312
27	6		F: 312	28	6		FN: 325
29	7		F: 188	30	8		E: 279
31	8		E: 308	32	8		F: 264

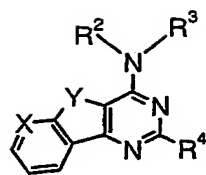
表 3

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
33	8		F: 309	34	8		F: 292
35	8		F: 263	36	8		F: 294
37	8		E: 293	38	9		F: 322
39	9		E: 321	40	3		F: 341
41	4		FN: 344	42	5		FN: 311
43	5		FN: 316	44	6		F: 312
45	6		F: 317	46	8		F: 293
47	8		FN: 297	48	9		F: 322
49	19		F: 207				

表 4

Co	Syn	Str	DAT	Co	Syn	Str	DAT
1	1		F: 378	2	1		E: 377
3	2		F: 593	4	2		N1: 4.15 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 8.52 (1H, s), 10.41 (1H, s).
5	2		F: 593	6	2		F: 497
7	12		M: 206-208	Z	-		市販品: SPEC S and BioSPEC S B.V.社製 (カタログ番号: AE-848/3855062)

表 5



(I a)

Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
8	3	N	O			—	M: 229-230 ; N1: 3.85 (4H, t, J=4.8 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 10.47 (1H, s)
9	3	N	O			—	M: 291-293 ; N1: 2.74 (3H, s), 7.39 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.23 (1H, s)
10	4	N	O			—	M: 266-268 ; N1: 3.87 (4H, t, J=4.8 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.78 (1H, s)
11	4	N	O			—	F: 487
12	5	N	O			HCl	N1: 3.87 (4H, t, J=4.8 Hz), 8.87 (1H, s), 11.06 (1H, s)
13	5	N	O			HCl	N1: 3.88 (4H, t, J=4.8 Hz), 9.34 (1H, s), 10.88 (1H, s)
14	5	N	O			2HCl	N1: 3.86 (4H, t, J=4.8 Hz), 8.14 (1H, s), 10.85 (1H, s)
15	5	N	O			2HCl	N1: 3.87 (4H, t, J=4.4 Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8 Hz), 11.26 (1H, s)
16	5	N	O			HCl	N1: 3.87 (4H, t, J=4.4 Hz), 8.84 (1H, s), 10.72 (1H, s)
17	5	N	O			2HCl	M: 203-207 ; N1: 3.86 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.71 (1H, s)
18	5	N	O			—	N1: 1.35-1.48 (1H, m), 3.85 (4H, t, J=4.4 Hz), 10.19 (1H, s)

表 6


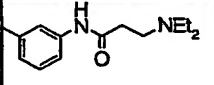

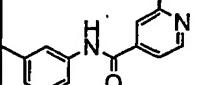

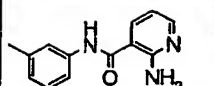

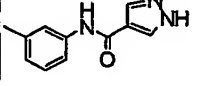

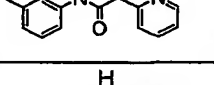

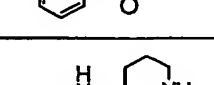

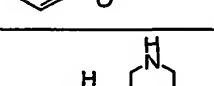

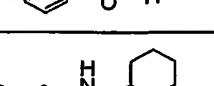

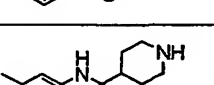

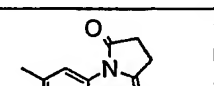

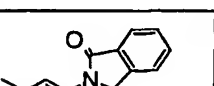

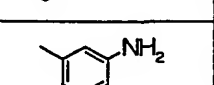


Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
19	5	N	O			2HCl	M: 203-206
20	5	N	O			—	F: 487
21	5	N	O			2HCl	M: 173-175 ; N1: 7.53 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 11.01 (1H, s)
22	5	N	O			HCl	N1: 3.87 (4H, m), 8.30 (2H, s), 10.06 (1H, s)
23	5	N	O			2HCl	N1: 4.39 (2H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 10.87 (1H, s)
24	6	N	O			—	N1: 2.09 (3H, s), 3.87 (4H, t, J=4.9 Hz), 10.11 (1H, s)
25	7	N	O			2HCl	M: 213-217
26	7	N	O			3HCl	M: 203-205
27	7	N	O			2HCl	N1: 1.50-1.90 (5H, m), 3.86 (4H, t, J=4.9 Hz), 11.00 (1H, s)
28	7	N	O			2HCl	N1: 1.83-2.06 (4H, m), 3.86 (4H, t, J=4.4 Hz), 10.37 (1H, s)
29	8	N	O			—	N1: 2.84 (4H, s), 3.85 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.38-7.40 (1H, m)
30	9	N	O			HCl	M: 293-295
31	10	N	O			2HCl	M: 237-240

表 7

Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
32	10	N	O			2HCl	N1: 3.87 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 10.68 (1H, s)
33	10	N	O			HCl	M: 262-266 ; N1: 3.86 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 8.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J=1.5, 4.9$ Hz)
34	11	N	O	NH ₂	H	—	N1: 7.59 (1H, dd, $J=4.8, 7.8$ Hz); 7.72 (2H, br s), 8.45 (1H, s)
35	12	N	O			—	M: 237-239
36	12	N	NH			—	M: 248-250
37	12	N	S			—	M: 201-202
38	12	N	O		H	—	M: 182-183
39	12	CH	S		H	HCl	M: 202-205
40	13	N	O			2HCl	M: 237-240 ; N1: 3.09-3.14 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.59 (1H, s)
41	13	N	O			3HCl	M: 178(dec.) ; N1: 3.13-3.16 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 11.04 (1H, s)
42	13	N	O			2HCl	M: 282-285 ; N1: 3.09 (3H, s), 7.51 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.79 (1H, s)
43	13	N	O			2HCl	M: 257-261 ; N1: 4.81 (2H, s), 7.33-7.53 (6H, m), 10.76 (1H, s)
44	14	N	O			2HCl	M: 234-237 ; N1: 3.32 (6H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.75 (1H, s)
45	15	N	O			HCl	M: 244-245 ; N1: 3.87 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.49-7.67 (5H, m), 10.47 (1H, s)

表 8


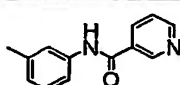

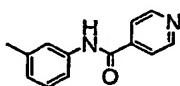

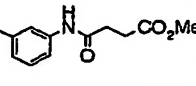

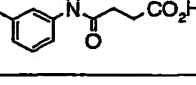

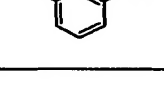

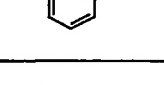

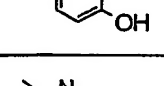

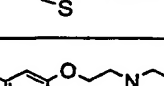

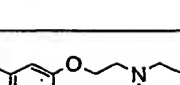

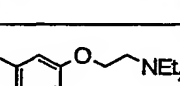

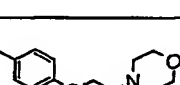

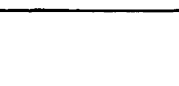
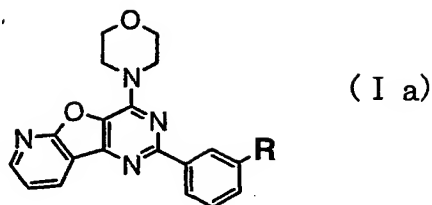
Co	Syn	X	Y	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
46	15	N	O			2HCl	N1: 3.87 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.73 (1H, s)
47	15	N	O			2HCl	N1: 3.87 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.86 (1H, s)
48	15	N	O			HCl	M: 195-197 ; N1: 3.62 (3H, s), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.25 (1H, s)
49	16	N	O			HCl	M: 164-167 ; N1: 2.55-2.64 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8 Hz), 10.17 (1H, s)
50	17	N	O			HCl	M: 270-272 ; N1: 4.15 (4H, t, J=4.8 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.70 (1H, dd, J=1.9, 4.9 Hz)
51	17	N	O			HCl	M: 182-184 ; N1: 3.87 (3H, s), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J=1.5, 4.9 Hz)
52	17	N	O			HCl	M: 306 (dec.) ; N1: 3.85 (4H, t, J=4.9 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.32 (2H, d, J=8.8 Hz)
53	17	N	O			HCl	N1: 2.18 (3H, s), 8.11 (1H, s), 12.50 (1H, s)
54	18	N	O			2HCl	M: 186-190 ; N1: 4.15 (4H, t, J=4.4 Hz), 4.59 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.49 (1H, t, J=7.8 Hz)
55	18	N	O			2HCl	M: 283-286 ; N1: 1.35-1.47 (1H, m), 4.56 (2H, t, J=4.9 Hz), 7.49 (1H, t, J=7.8 Hz)
56	18	N	O			2HCl	M: 233-235 ; N1: 1.30 (6H, t, J=7.3 Hz), 4.53 (2H, t, J=4.9 Hz), 7.49 (1H, t, J=7.8 Hz)
57	18	N	O			2HCl	M: 275-277 ; N1: 3.19-3.28 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (2H, d, J=8.8 Hz)

表 9



Co	Syn	R	Sal	DAT
58	47		HCl	N1: 3.29-3.34 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.68-8.71 (2H, m)
59	48		2HCl	M: 206-210 ; N1: 4.17 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.81 (1H, s)
60	49	-NHCOCF ₃	—	N1: 3.86 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=5.0, 7.7$ Hz), 11.43 (1H, s)
61	18		—	N1: 7.56-7.67 (3H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.62-8.65 (1H, m)
62	50		—	N1: 3.83-3.88 (6H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.67-8.72 (2H, m)
63	50		—	N1: 1.85-2.07 (4H, m), 4.10-4.14 (6H, m), 8.65-8.70 (2H, m)
64	51		3HCl	N1: 2.85 (3H, br s), 4.16 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=4.9, 7.8$ Hz)
65	18		—	N1: 4.19 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.96 (1H, s)
66	51		2HCl	M: 196-198 ; N1: 3.33 (6H, s), 7.50 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.07-8.11 (2H, m)
67	51		HCl	N1: 4.12 (4H, t, $J=4.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.65-8.69 (2H, m)
68	51		2HCl	M: 243-248 ; N1: 3.01-3.10 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J=4.9, 7.8$ Hz)
69	52		3HCl	M: 250-253 ; N1: 4.56 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 7.49 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz)
70	53		2HCl	N1: 3.05 (3H, s), 4.19 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 7.91 (1H, br s)

表 1 0

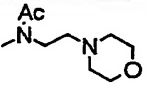
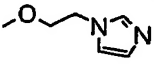
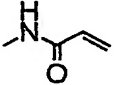
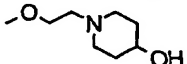

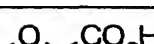
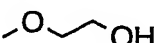
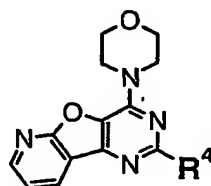
Co	Syn	R	Sal	DAT
71	15		2HCl	M: 244-245 ; N1: 1.84 (3H, s), 4.11-4.18 (6H, m), 7.64-7.72 (3H, m)
72	51		2HCl	M: 196-201 ; N1: 4.15 (4H, t, J=4.4 Hz), 7.74 (1H, s), 9.34 (1H, s)
73	15		HCl	N1: 5.79 (1H, d, J=10.8 Hz), 6.30 (1H, d, J=17.1 Hz), 10.40 (1H, s)
74	51		2HCl	N1: 4.15 (4H, t, J=4.9 Hz), 4.53-4.56 (2H, m), 8.05 (1H, s)
75	18		HCl	N1: 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.22 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.89 (2H, s)
76	16		HCl	M: 264-267 ; N1: 4.79 (2H, s), 7.45 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz)
77	54		HCl	M: 243-244 ; N1: 3.78 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.14 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.98-7.99 (1H, m)

表 1 1



(I a)

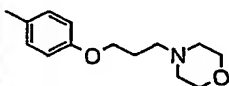
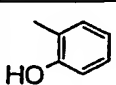
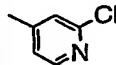
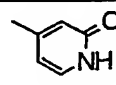
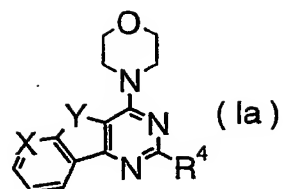
Co	Syn	R ⁴	Sal	DAT
78	47		2HCl	N1: 3.05-3.14 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz)
79	55		—	N1: 4.15 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz)
80	12		—	N1: 4.16 (4H, t, J=4.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J=4.9, 7.3 Hz), 8.34-8.35 (2H, m)
81	56		—	M: 343-347 ; N1: 7.64 (1H, dd, J=4.9, 7.3 Hz), 8.66-8.69 (2H, m), 11.72 (1H, br)

表 1 2



Co	X	Y	R ⁴	Co	X	Y	R ⁴
A1	N	S		A2	N	S	
A3	N	S		A4	N	S	
A5	N	S		A6	N	S	
A7	N	S		A8	N	O	
A9	N	O		A10	N	S	
A11	N	S		A12	N	S	
A13	N	O		A14	N	S	
A15	N	O		A16	N	S	
A17	N	O		A18	N	S	
A19	N	O		A20	N	S	
A21	N	O		A22	N	S	
A23	N	O		A24	N	S	
A25	N	O		A26	N	S	

表 1 3

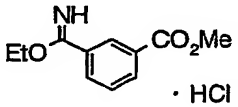
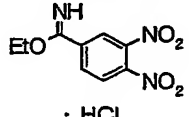
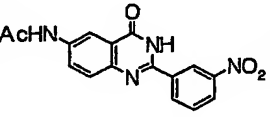
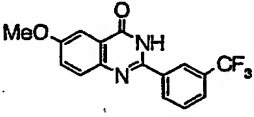
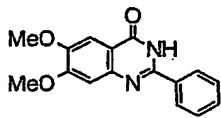
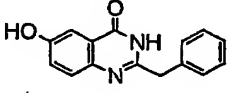
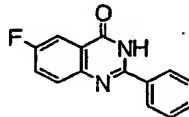
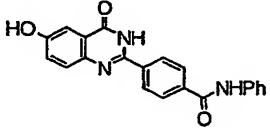
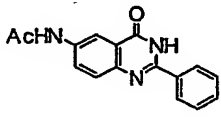
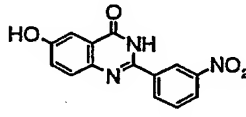
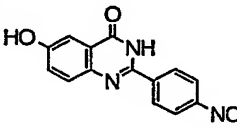
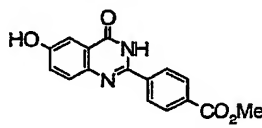
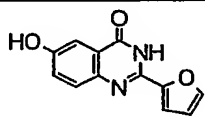
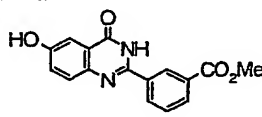
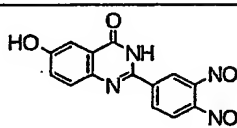
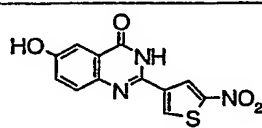
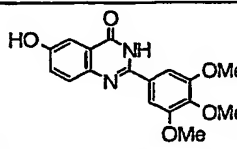
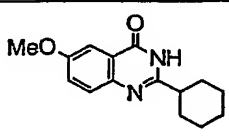
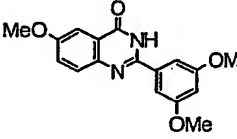
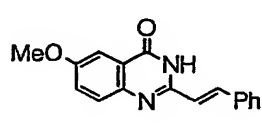
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
50	10		F: 208	51	10		F: 240
52	11		E: 324	53	11		F: 321
54	11		F: 283	55	11		F: 253
56	11		F: 241	57	11		F: 321
58	11		F: 280	59	11		FN: 282
60	11		FN: 282	61	11		F: 297
62	11		FN: 227	63	11		F: 297
64	11		F: 329	65	11		F: 290
66	11		F: 329	67	12		F: 259
68	12		F: 313	69	12		F: 279

表 1 4

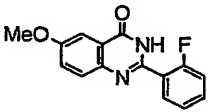
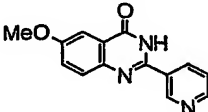
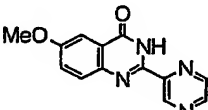
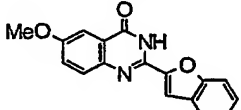
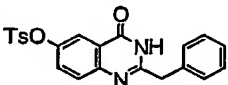
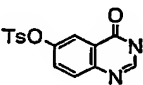
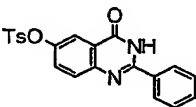
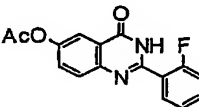
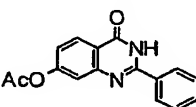
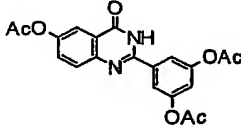
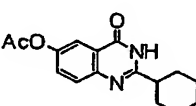
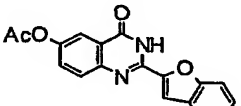
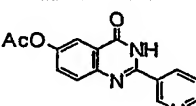
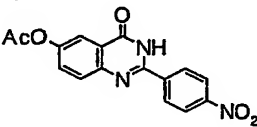
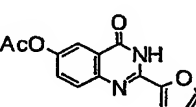
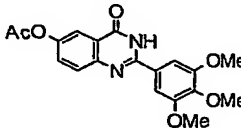
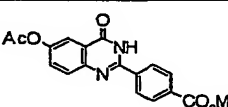
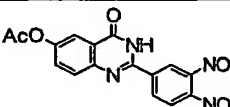
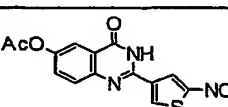
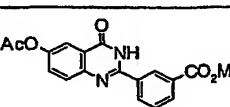
Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
70	12		F: 271	71	12		F: 254
72	13		F: 255	73	13		F: 293
74	14		F: 407	75	14		F: 317
76	14		F: 393	77	15		F: 299
78	15		F: 281	79	15		F: 397
80	15		F: 287	81	15		F: 321
82	15		F: 282	83	16		FN: 324
84	16		F: 271	85	16		F: 371
86	16		F: 339	87	16		FN: 369
88	16		F: 332	89	16		F: 339

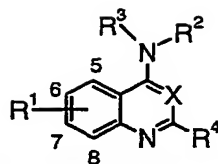
表 1 5

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
90	16		F: 326	91	16		F: 400
92	17		F: 339	93	17		F: 341
94	17		F: 369	95	18		FN: 359
96	3		F: 286	97	3		F: 287
98	3		F: 287	99	3		F: 292
100	3		F: 302	101	3		F: 422
102	8		F: 254	103	8		F: 254
104	8		F: 382	105	8		F: 269
106	9		F: 281	107	9		F: 283
108	9		F: 282	109	9		F: 282

表 1 6

Rco	Rex	Str	DAT	Rco	Rex	Str	DAT
110	9		F: 299	111	9		F: 410
112	9		F: 286	113	9		F: 282
114	9		F: 282	115	11		F: 286
116	20		F: 254	117	21		F: 272
118	21		F: 272	119	22		F: 329
120	22		F: 400	121	23		F: 311
122	24		F: 259	123	24		F: 255
124	24		F: 269				

表 1 7



(I b)

Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
82	19	N	H			—	M: 111-112 ; N2: 3.86 (4H, m), 3.95 (4H, m), 8.56 (2H, m)
83	19	N	6-F			—	M: 157-159 ; N2: 3.80 (4H, t, J = 4.7Hz), 3.94 (4H, t, J = 4.7Hz), 8.50-8.54 (2H, m)
84	19	N	6-MeO- 7-MeO			—	M: 182-186
85	19	N	6-NO ₂			—	M: 238-240 ; N1: 3.83 (4H, t, J = 4.9Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.4Hz)
86	19	N	6-AcHN			—	M: 121-124
87	19	N	6-MeO			—	M: 145-146 ; N1: 3.79 (4H, m), 3.87 (4H, m), 3.94 (3H, s)
88	19	N	6-AcHN			—	N1: 8.52 (1H, s), 8.86 (1H, m), 10.36 (1H, s)
89	19	N	6-MeO			—	M: 161-163
89	19	N	6-MeO			—	M: 218-220
90	19	N	6-MsHN			—	N1: 3.10 (3H, s), 3.80-3.90 (8H, m), 10.18 (1H, br)
91	19	C H	6-MeO			—	N1: 3.92 (8H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (2H, m)
92	20	N	6-MeO- 7-OH			—	M: 202-204 ; N1: 3.70 (4H, t, J = 4.4Hz), 3.98 (3H, s), 7.07 (1H, s)
93	20	N	6-HO			—	M: 203-205 ; N1: 3.79 (4H, m), 3.87 (4H, m), 10.22 (1H, s)
94	20	N	6-HO			—	M: 222-225 (dec.) ; N1: 3.72 (4H, m), 4.82 (1H, brs), 8.01 (1H, brs)

表 1 8














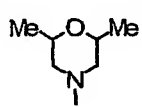

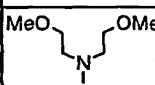










Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
96	20	N	6-HO			—	M: 296-305 (dec.)
97	21	N	6-H ₂ N			—	M: 184-186
98	22	N	6-OHCHN-			—	M: 218-222 ; N1: 3.79 (4H, t, <i>J</i> = 4.2 Hz), 8.41 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 10.59 (1H, s)
99	23	N	6-HO			—	M: 243-249 ; N1: 4.07 (2H, s), 7.67 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 10.00 (1H, s)
100	23	N	6-HO			—	M: 258-262 (dec.)
101	23	N	6-HO		H	—	M: 259-260 ; N1: 3.57 (4H, t, <i>J</i> = 4.7 Hz), 8.55 (1H, s) 10.12 (1H, s)
102	23	N	6-HO			—	M: 249-250 ; N1: 3.82 (1H, m), 7.77 (1H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 10.08 (1H, s)
103	23	N	6-HO			—	M: 221-225 ; N1: 1.20 (6H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.80 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 10.12 (1H, s)
104	23	N	6-HO			—	M: 139-141
105	24	N	6-AcMeN-			—	M: 204-206
106	25	N	6-TsHN-			—	M: 199-200 ; N1: 2.32 (3H, s) 3.62 (4H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 10.65 (1H, s)
107	26	N	6-Me ₂ N-			—	M: 124-125
108	27	N	6-HO			0.5 HCl	M: 268-271
109	28	N	6-HO		Me	—	M: 281-284

表 1 9














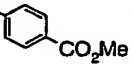

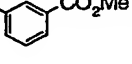












Co	Ex.	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
110	29	N	7-HO			—	M: 245-246
111	29	N	6-HO			—	M: 266-269 ; N1: 3.74 (4H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 8.66 (2H, d, <i>J</i> = 9.1 Hz), 10.29 (1H, s)
112	29	N	6-HO			—	M: 226-227
113	29	N	6-HO			—	N1: 1.94 (2H, m), 2.69 (1H, m), 7.65 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz)
114	29	N	6-HO			—	M: 275-277 ; N1: 7.83 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 9.58 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 10.09 (1H, brs)
115	29	N	6-HO			—	M: 280 (dec.)
116	29	N	6-HO			—	M: 239-241
117	29	N	6-HO			—	M: 184-186 ; N1: 3.92 (3H, s), 9.03 (1H, br), 10.19 (1H, s)
118	29	N	6-HO			—	M: 280-284 ; N1: 3.68 (4H, t, <i>J</i> = 4.5 Hz), 9.49 (1H, s), 10.12 (1H, s)
119	29	N	6-HO			—	M: 306-311 (dec.) ; N1: 7.75 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 9.29 (2H, s), 10.10 (1H, s)
120	29	N	6-HO			—	M: 254-255
121	29	N	6-HO			—	M: 288-290
122	29	N	6-HO			—	M: 188-190 ; N1: 3.80 (3H, s), 13.83 (3H, s), 10.06 (1H, s)
123	29	N	6-HO			—	M: 224-227

表 2 0


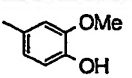

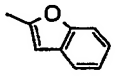

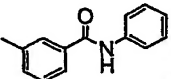

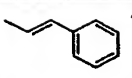



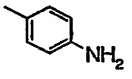

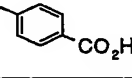

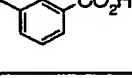

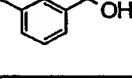

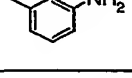

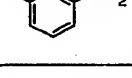

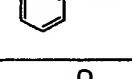

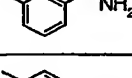

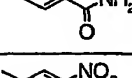

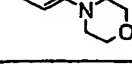
Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
124	29	N	6-HO			—	M: 285-288 ; N1: 3.88 (3H, s), 9.37 (1H, s), 10.03 (1H, s)
125	29	N	6-HO			—	M: 310-313 ; N1: 3.71 (4H, m), 3.87 (4H, m), 10.23 (1H, s)
126	29	N	6-HO			—	M: 178-180
127	30	N	6-HO			—	M: 260-263 ; N1: 3.64 (4H, m), 3.86 (4H, m), 1H, 10.12 (1H, s)
128	30	N	6-HO			—	M: 280-282
129	31	N	6-HO			—	M: 285 (dec.) ; N1: 3.62 (4H, t, J = 4.7 Hz), 5.51 (2H, br), 9.95 (1H, s)
130	32	N	6-HO			—	M: 305 (dec.)
131	32	N	6-HO			—	M: 306-309 ; N1: 3.71 (4H, t, J = 4.9 Hz), 10.18 (1H, s), 13.08 (1H, s)
132	33	N	6-HO			—	M: 204-206 ; N1: 4.78 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.28 (1H, t, J = 5.9 Hz), 10.13 (1H, s)
133	34	N	6-HO			—	M: 274-277 ; N1: 5.17 (2H, brs), 6.66 (1H, m), 10.08 (1H, s)
134	34	N	6-MsHN			—	N1: 3.07 (3H, s), 3.72-3.77 (4H, m), 10.07 (1H, br s)
135	35	N	6-HO			—	M: 266-267
136	36	N	6-HO			—	M: 261-264 ; N1: 8.10 (1H, br), 8.91 (1H, t, J = 1.4), 10.17 (1H, s)
137	36	N	6-HO			—	M: 306-309
138	37	N	6-HO			—	M: 245-248

表 2 1


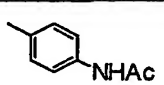

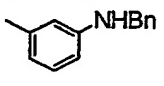

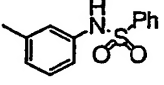

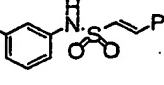

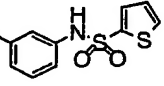

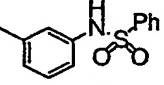

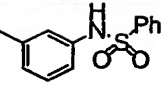

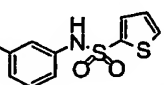

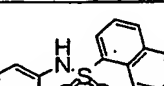

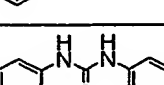

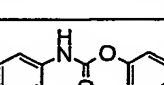

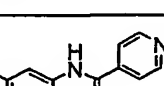

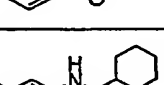
Co	Syn	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
139	38	N	6-HO			—	M: 296-299 ; N1: 2.08 (3H, s), 10.08 (1H, s), 10.11 (1H, s)
140	39	N	6-HO			—	M: 152-157
141	40	N	6-HO			—	M: 225-228 ; N1: 8.21 (1H, m), 10.16 (1H, brs), 10.44 (1H, brs)
142	40	N	6-HO			—	M: 206-207 ; N1: 8.33 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.18 (1H, s)
143	40	N	6-HO			—	M: 172-174
144	40	N	6-AcHN			—	M: 145-150 ; N1: 8.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.33 (1H, brs), 10.44 (1H, brs)
145	40	N	6-MsHN			—	M: 234-236 ; N1: 3.08 (3H, s), 3.74-3.79 (4H, m), 10.30 (2H, br)
146	40	N	6-AcHN			—	M: 145-148 ; N1: 2.12 (3H, s), 10.34 (1H, s), 10.56 (1H, s)
147	40	N	6-AcHN			—	M: 290 (d) ; N1: 2.12 (3H, s), 10.32 (1H, s), 10.83 (1H, s)
148	41	N	6-HO			—	M: 167-169
149	42	N	6-HO			—	M: 144-147
150	43	N	6-HO			—	M: 175-178 ; N1: 3.71-3.73 (4H, m), 10.17 (1H, s), 10.68 (1H, s)
151	43	N	6-HO			—	M: 239-243 ; N1: 2.33-2.42 (1H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 9.96 (1H, s)

表 2 2


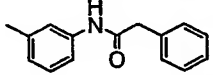

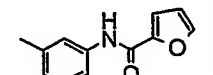

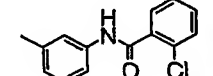

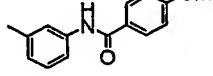

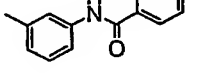

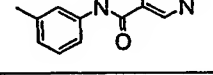

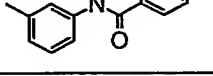
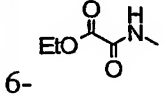


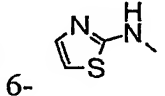


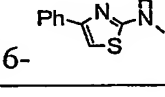




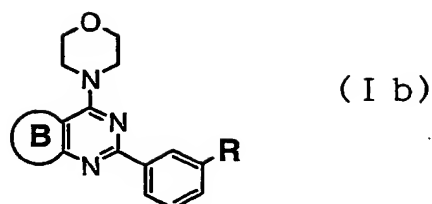
Co	Ex.	X	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Sal	DAT
152	43	N	6-HO			—	M: 214-216 ; N1: 3.68-3.70 (6H, m), 10.14 (1H, s), 10.34 (1H, s)
153	43	N	6-HO			—	M: 246-247
154	43	N	6-HO			—	M: 251-252
155	43	N	6-HO			—	N1: 3.86 (3H, s), 10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s)
156	43	N	6-HO			—	M: 182-183
157	43	N	6-HO			—	N1: 3.72-3.74 (4H, m), 9.70-9.99 (1H, br), 10.45 (1H, br s)
158	43	N	6-HO			—	M: 232-233
159	44	N				—	M: 182-183
160	45	N				—	M: 224-227
161	45	N				—	M: 199-202 ; N1: 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (2H, m), 10.74 (1H, brs)
162	46	C H	6-HO			—	M: 250-253

表 2 3



Co	Syn	B	R	Sal	DAT
163	17		OMe	2HCl	N1: 3.84 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.89 (3H, s), 9.55 (1H, s)
164	17		OH	HCl	M: 261-266 ; N1: 3.84 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.91 (1H, s), 9.53 (1H, s)
165	18			3HCl	M: 167-170 ; N1: 3.61 (2H, br s), 4.61 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 9.54 (1H, s)
166	47			3HCl	N1: 3.26-3.31 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 9.53 (1H, s)
167	17		NO ₂	HCl	M: 272-273 ; N1: 4.20 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 9.52 (1H, s)
168	34		NH ₂	2HCl	M: 195-200 ; N1: 4.25 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 9.55 (1H, s)
169	57		NHAc	HCl	N1: 2.10 (3H, s), 9.52 (1H, s), 10.32 (1H, s)
170	3		NHSO ₂ Ph	HCl	N1: 8.75 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 9.49 (1H, s), 10.62 (1H, s)
171	2			2HCl	M: 200-203 ; N1: 8.89-8.90 (1H, m), 9.53 (1H, s), 10.84 (1H, s)
172	17		OH	HCl	M: 233-238 ; N1: 4.73 (4H, br), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.02 (1H, br)
173	18			2HCl	M: 201-206 ; N1: 3.19-3.29 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.50 (1H, br)
174	17		OH	HCl	M: 269-274 ; N1: 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.44 (1H, s)
175	18			2HCl	N1: 3.20-3.29 (2H, m), 4.60 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 9.50 (1H, s)

表 2 4




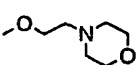
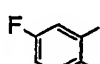
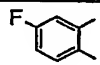
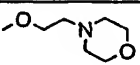
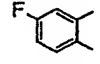
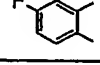
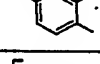
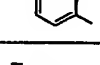
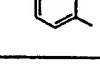
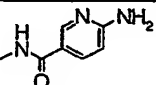
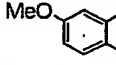
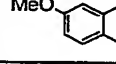
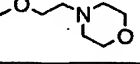
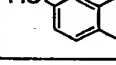
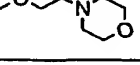



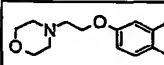
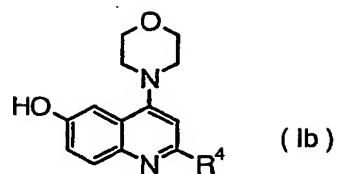
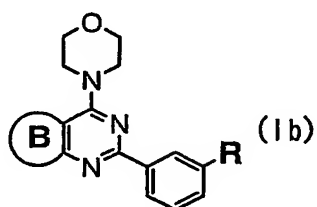
Co	Syn	B	R	Sal	DAT
176	17		OMe	HCl	M: 159-162 ; N1: 3.89 (3H, s), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz)
177	17		OH	HCl	M: 274-279 ; N1: 4.22 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.41 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.05 (1H, br)
178	18			2HCl	N1: 4.59 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=4.9, 8.3$ Hz)
179	17		OH	HCl	M: 235-237 ; N1: 4.19 (4H, br s), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.27-8.34 (1H, m)
180	18			2HCl	N1: 4.19 (4H, br s), 8.28 (1H, br s), 8.57 (1H, br)
181	17		NO ₂	HCl	N1: 3.78-3.79 (4H, m), 7.83-7.89 (3H, m), 8.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz)
182	34		NH ₂	2HCl	N1: 4.11 (4H, br s), 7.47 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=7.8$ Hz)
183	57		NHAc	HCl	N1: 2.10 (3H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 10.25 (1H, s)
184	3		NHSO ₂ Ph	HCl	N1: 4.10 (4H, br s), 8.17-8.28 (3H, m), 10.83 (1H, s)
185	2			2HCl	M: 196-201 ; N1: 4.15 (4H, br s), 8.85-8.87 (2H, m), 10.97 (1H, s)
186	17		OH	HCl	M: 252-258 ; N1: 3.95 (3H, s), 4.23 (4H, br s), 10.04 (1H, br)
187	18			2HCl	N1: 4.67 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.49 (1H, br)
188	17			2HCl	M: 266-267 ; N1: 4.60-4.63 (2H, m), 8.16 (1H, s), 10.68 (1H, br)
189	17		OH	HCl	M: 214-220 ; N1: 4.26 (4H, br), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.82 (1H, s)
190	17		OH	HCl	M: 207-210 ; N1: 7.40 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.3$ Hz)
191	17		OH	HCl	M: 262-268 (d) ; N1: 4.58 (4H, br), 8.87 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.09 (1H, d, $J=2.0$ Hz)
192	58		OH	2HCl	M: 270-273 ; N1: 4.66-4.68 (2H, m), 7.55 (1H, br s), 10.05 (1H, br)

表 2 5



Co	R ⁴	Co	R ⁴	Co	R ⁴
B1		B2		B3	
B4		B5		B6	

表 2 6



Co	B	R	Co	B	R	Co	B	R
B7		CO ₂ NHMe	B8		OH	B9		OH
B10		CH ₂ OH	B11		CH ₂ OH	B12		CH ₂ OH
B13		CONH ₂	B14		CONH ₂	B15		CONH ₂
B16		OH	B17		OH	B18		OH
B19		CH ₂ OH	B20		CH ₂ OH	B21		CH ₂ OH
B22		CONH ₂	B23		CONH ₂	B24		CONH ₂
B25		OH	B26		OH	B27		OH
B28		CH ₂ OH	B29		CH ₂ OH	B30		CH ₂ OH
B31		CONH ₂	B32		CONH ₂	B33		CONH ₂

前記表に示した原料化合物の製造法を以下の参考例にて説明する。

参考例 1 : 2-クロロ-3-シアノピリジン、グリコール酸エチルおよび炭酸ナトリウムの 3-メチル-1-ブタノール懸濁液を 3 日間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えて結晶化し、参考例化合物 (Reference Example Compound、以下 Rco と略記する) 1 を得た。

参考例 2 : 2-クロロ-3-シアノピリジン、グリシンエチルエステル 1 塩酸塩および炭酸ナトリウムの 3-メチル-1-ブタノール懸濁液を 6 日間加熱還流した。この溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル、水で希釈後、不溶物を濾去し、得られた有機層を減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解しナトリウムエトキシドを加え、室温で 15 分間攪拌した。この反応液を濃縮し、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え分液操作をした。有機層を、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Rco 3 を得た。

参考例 3 : 3-アミノチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチルエステルのピリジン溶液にジメチルアミノピリジンおよびベンゾイルクロリドを加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M 塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Rco 4 を得た。

参考例 4 : Rco 49 および 4-ニトロ安息香酸のピリジン溶液に -15℃ にてオキシ塩化リンを加え、-15℃ で 15 分間攪拌した。この反応液に氷、続いて水を加えて析出した結晶を濾取し、Rco 11 を得た。

参考例 5 : Rco 4 のメタノール溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 M 塩酸水溶液を加え、析出した結晶を濾取して、Rco 13 を得た。

参考例 6 : Rco 13 に塩化チオニルを加え、2 時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、得られた残渣に DMF およびアンモニア水を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、Rco 21 を得た。

参考例 7 : Rco 1 にホルムアミドを加え、200℃ で 2 時間攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、Rco 29 を得た。

参考例 8 : Rco 21 のメタノール溶液に 2 M 水酸化カリウム水溶液を加え、100℃ で 1 時間攪拌した。放冷後、塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、Rco 30 を得た。

参考例 9 :

Rco 36 に酢酸および 48%臭化水素酸水溶液を加え、17 時間加熱還流した。減圧下反応液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え再び減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸ナトリウムに無水酢酸を加え 110℃で 2 時間攪拌した。この反応液に氷冷下、氷続いて水を加えて析出した結晶を濾取し、Rco 38 を得た。

参考例 10 : 3-シアノ安息香酸 メチルエステルのクロロホルム溶液にエタノールを加え、0℃で 15 分間塩化水素ガスを吹き込んだ。さらに密封し、0℃で 17 時間攪拌した。反応液を濃縮し、エーテルを加え、析出した結晶を濾取して、Rco 50 を得た。

参考例 11 : 5-アセトアミドアントラニル酸、3-ニトロベンズイミド酸 エチルエステル塩酸塩、ナトリウムメトキシドの混合物に 2-プロパノールを加え、3 日間還流した。反応混合物を室温まで放冷し、固体を濾取して、Rco 52 を得た。

参考例 12 : 2-アミノ-5-メトキシベンズアミド、ジメチルアミノピリジンのピリジン溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリドのベンゼン溶液を室温にて滴下し 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を 1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、有機層を濃縮し、得られた残渣をメタノールに溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を 2 時間加熱還流した後、12 M 塩酸で中和し、溶媒を留去し結晶を濾取して、Rco 67 を得た。

参考例 13 : 2-アミノ-5-メトキシベンズアミド、EDCI 塩酸塩、HOBt、ピラジンカルボン酸の混合物に THF および DMF を加え、室温にて 3 日間攪拌した。溶媒を留去し、結晶を濾取した。これをメタノールおよび 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、3 時間加熱還流した。反応混合物を 12 M 塩酸にて中和し、生じた結晶を濾取して、Rco 72 を得た。

参考例 14 : Rco 55 のクロロホルム懸濁液にジメチルアミノピリジン、TEA、エタノール、トシルクロリドを加え 12 時間室温にて攪拌した。DMSO を加え均一溶液とした後 12 時間攪拌し、再度、ジメチルアミノピリジン、TEA、トシルクロリドを加え 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、常法により精製して、Rco 74 を得た。

参考例 15 : Rco 70 の酢酸溶液に 48%臭化水素酸水溶液を加え、2 日間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、得られた残渣に酢酸ナトリウムと無水酢酸を加え、

3 時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、エーテルを加え、結晶を濾取して、Rco 77 を得た。

参考例 16 : Rco 60 に酢酸ナトリウムと無水酢酸を加え、40 分加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、Rco 83 を得た。

参考例 17 : 3-ヒドロキシベンズイミデート エチルエステル塩酸塩と 5-ヒドロキシアントラニル酸のメタノール溶液にナトリウムメトキシドを加え、30 分加熱還流した。放冷後、析出した粗生成物を濾取し、これに酢酸ナトリウムと無水酢酸を加え、30 分加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、Rco 92 を得た。

参考例 18 : Rco 52 を濃塩酸に加え、80℃で攪拌した。放冷後濾過し、減圧下濾液を留去して、6-アミノ-2-(3-ニトロフェニル)-3*H*-キナゾリン-4-オン塩酸塩を得た。得られた化合物を中和した後に、ピリジンとジメチルアミノピリジンを加え、メタンスルホニルクロリドを加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を留去し、結晶を濾取して、Rco 95 を得た。

参考例 19 : 2-クロロ-3-シアノピリジンとグリコール酸エチルのエタノール溶液に 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU) を加え、21 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下有機層を濃縮し、結晶化して、Rco 49 を得た。

参考例 20 : Rco 96 のメタノール溶液にアンモニア水を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液中のメタノールを減圧下留去し、結晶を濾取して、Rco 116 を得た。

参考例 21 : Rco 98 のメタノール溶液にアンモニア水を加え、室温で一晩攪拌した。反応液中のメタノールを減圧下留去し、結晶を濾取して、Rco 117 を得た。

参考例 22 : 3-アセトキシ安息香酸の DMF 溶液に EDCI 塩酸塩と HOBt を加え、室温で 10 分間攪拌した。その後 2-アミノ-5-メトキシベンズアミドを加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水および THF を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、再結晶して、Rco 119 を得た。

参考例 23 : Rco105 と酢酸ナトリウムに無水酢酸を加え 110℃で 1 時間 15 分攪拌した。冷却下、析出した結晶を濾取して、Rco121 を得た。

参考例 24 : Rco 99 のジオキサン溶液にアンモニア水を加え、室温で 13 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、結晶を濾取して、3-(3-メトキシベンゾイルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸アミドと Rco 122 の混合物を得た。この混合物の 2-プロパノ

ール溶液に 2M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、2 1 時間加熱還流した。放冷後中和し、析出した結晶を濾取して、Rco 122 を得た。

実施例 1 : Rco 33 にオキシ塩化リンを加え、20 分間加熱還流した。減圧下反応液を濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣にモルホリンを加え、10 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた結晶をクロロホルム、水で洗浄して、化合物 (Compound、以下 Co と略記する) 1 を得た。

実施例 2 : Co 31 のフリー体(Free form)の DMF 溶液にピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジルと HOBt と EDCI 塩酸塩を加え、室温で 7 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、結晶化して、Co 3 を得た。

実施例 3 : Co 31 のフリー体(13.6 g) のピリジン (480 ml) 溶液に氷冷下ベンゼンスルホニルクロリド (6.02 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 96 : 4) で精製し、再結晶 (エタノール) して、Co 8 (15.6 g) を得た。

実施例 4 : Co 31 のフリー体(15.3 g) の THF (1 L) 溶液に氷冷下ピコリン酸クロリド 1 塩酸塩 (9.40 g) と TEA(14.7 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。その後さらに、ピコリン酸クロリド 1 塩酸塩 (4.00 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、酢酸エチルで溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 96 : 4) で精製し、再結晶 (エタノール) して、Co 10 (15.4 g) を得た。

実施例 5 : Co 31 のフリー体(300 mg) の DMF (20 ml) 溶液に 3-ヒドロキシピコリン酸 (140mg)、EDCI 塩酸塩 (190 mg) および HOBt (135 mg)を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル、THF に溶解させ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク

クロロホルム：メタノール＝ 100：1) で精製し、得られた残渣のクロロホルム、メタノール溶液に 4 M 塩化水素/酢酸エチルを加えた。溶媒を減圧下留去しメタノールで結晶化して、Co 12 (207mg)を得た。

実施例 6： Co 31 のフリー体 (300 mg) とコハク酸無水物 (519 mg) と酢酸 (1 ml) の懸濁液を 100℃で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 98：2) で精製し、再結晶 (メタノール) して、Co 24 (106 mg) を得た。

実施例 7： Co 18 (300 mg) の THF (12 ml) およびエタノール (12 ml) 溶液に 10% Pd-C (35 mg) を加え、常圧水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 98：2－80：20) で精製し、Co 25 のフリー体 (178 mg) を得た。このフリー体 (153 mg) の THF (35 ml) およびメタノール (20 ml) 溶液に 1 M 塩酸 (1.00 ml) を加え、室温で攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、再結晶 (メタノール) して、2 塩酸塩として Co 25 (119 mg) を得た。

実施例 8： Co 31 のフリー体 (300 mg) とコハク酸無水物 (519 mg) の酢酸 (1 ml) の懸濁液を 100℃で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 98：2) で精製し、再結晶 (メタノール) して、Co 29 (57 mg) を得た。

実施例 9： Co 31 のフリー体 (346 mg) の THF (60 ml) 溶液に *N*-カルボエトキシフタルイミド (262 mg) と TEA (0.166 ml) を加え、80℃で 1 日攪拌した。放冷後、反応液に水を加えて濾過し、Co 30 のフリー体 (374 mg) を得た。このフリー体 (371 mg) の THF (200 ml) 溶液に 1 M 塩酸 (1.55 ml) を加え、室温で攪拌し、析出してきた結晶を濾取して、1 塩酸塩として Co 30 (287 mg) を得た。

実施例 10： Co 1 (22.4 g) と塩化アンモニウム (1.59 g) をエタノール (717 ml) および水 (269 ml) の混合液に懸濁させた後、還元鉄 (33.2 g) を加え 9 時間加熱還流した。反応液が熱いうちに熱 THF を加えて粗生成物を溶解し、セライトを用いて濾過した。減圧下濾液の大部分を留去した後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し Co 31 のフリー体 (18.9 g) を得た。このフリー体 (101 mg) の THF (25 ml) 溶液に 1 M 塩酸 (0.870 ml) を加え、室温で攪拌した。析出してきた結晶を濾取し、メタノールで洗浄して、2 塩酸塩として Co 31 (75 mg) を得た。

実施例 1 1

Rco 1 (1.03 g) のホルムアミド溶液 (12 ml) を 2 時間加熱還流した。放冷後生じた固体を濾取し、Rco 29 の粗生成物 (648 mg) を得た。Rco 29 の粗生成物 (630 mg) のピリジン (3.5 ml) 溶液にオキシ塩化リン (7 ml) を加え、2.5 時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去した。得られた残渣にトルエン (7 ml) を加え、氷冷下モルホリン (7 ml) をゆっくり滴下した後、3.5 時間加熱還流した。さらに、THF (3 ml) とモルホリン (20 ml) を加え、5 日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈後、粗結晶を濾取し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、再結晶 (エタノール) して、Co 34 (372 mg) を得た。

実施例 1 2 : Rco 32 (396 mg) にオキシ塩化リン (5 ml) を加え、50 分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、氷冷下モルホリン (10 ml) をゆっくり滴下した後、30 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた結晶を酢酸エチル、水で洗浄し、再結晶 (エタノール) して、Co 35 (411 mg) を得た。

実施例 1 3 : Co 11 (303 mg) にエチレンジアミン (1.85 ml) を加え、90℃で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 80 : 20) で精製し、結晶化 (メタノール) して、Co 40 のフリー体 (269 mg) を得た。このフリー体 (266 mg) を実施例 7 と同様の造塩反応に付し、得られた残渣を再結晶 (メタノール) して、2 塩酸塩として Co 40 (153 mg) を得た。

実施例 1 4 : Co 11 (285 mg) に DMF (10 ml) を加え、110℃で 2 時間、80℃で 27 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルおよび THF に溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製し、Co 44 のフリー体 (167 mg) を得た。このフリー体 (70 mg) の THF (5 ml) 及びメタノール (10 ml) 溶液に 1 M 塩酸 (0.283 ml) を加え、室温で攪拌し、析出した結晶を濾取し、2 塩酸塩として Co 44 (72 mg) を得た。

実施例 1 5 : Co 31 のフリー体 (297 mg) のピリジン (20 ml) 溶液に氷冷下ベンゾイルクロリド (0.118 ml) を加え、室温で 20 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルおよび THF に溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽

和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶 (メタノール) して、Co 45 のフリー体 (301 mg) を得た。このフリー体 (287 mg) を実施例 7 と同様の造塩反応に付して 1 塩酸塩の結晶として Co45 (249 mg) を得た。

実施例 16 : Co 48 のフリー体 (171 mg) のメタノール (60 ml) および THF (30 ml) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を 2 回に分けて加え、室温で 2.5 時間攪拌した。この反応液を 1 M 塩酸にて酸性にし、減圧下有機溶媒を留去し、析出した結晶を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶を再結晶 (メタノール/ジエチルエーテル) して、Co 49 (116 mg) を得た。

実施例 17 : Rco 38 (452 mg) にオキシ塩化リン (5 ml) を加え、30 分間加熱還流した。放冷後、減圧下反応液を濃縮した。得られた残渣に氷冷下、THF (5 ml) を加え、モルホリン (4 ml) をゆっくり滴下した後に氷浴を除去し、1 時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗結晶を水およびジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製し、Co 50 のフリー体 (411 mg) を得た。このフリー体 (183 mg) を実施例 7 と同様の造塩反応に付し、再結晶 (メタノール) して、1 塩酸塩として Co 50 (129 mg) を得た。

実施例 18 : Co 50 のフリー体 (956 mg) の DMF (35 ml) 溶液に 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (1.53 g) と炭酸カリウム (1.90 g) を加え 2.5 日間 70℃にて攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた粗結晶を水およびジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2) で精製し、結晶化 (メタノール) して、Co 54 のフリー体 (1.16 g) を得た。このフリー体 (1.05 g) の THF (140 ml) およびメタノール (70 ml) 溶液に 4M 塩化水素/酢酸エチル (1.14 ml) を加え、室温で攪拌した。この溶媒を減圧下留去し、再結晶 (メタノール) して、2 塩酸塩の結晶として Co 54 (1.18 g) を得た。

実施例 19 : 2-フェニル-3H-キナゾリン-4-オン (450 mg) にオキシ塩化リン (5 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた無色結晶をベンゼン (10 ml) に溶解し、モルホリン (325 mg) を加えた。

反応液を一晩加熱還流した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 5:1）で精製し、再結晶（ヘキサン-ベンゼン）して Co 82 (136mg)を得た。

実施例 20 : Co 84 (190mg)の DMSO(5ml)溶液にシアン化ナトリウム(132mg)を加え、180℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を再結晶（ヘキサン/酢酸エチル）して、Co 92 (40mg)を得た。

実施例 21 : Co 85 (500mg)の酢酸(12ml)溶液に鉄(415mg)を加え、105℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液にクロロホルムと1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた。セライトで濾過し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に1 M塩酸(10ml)を加え、85℃で90分攪拌した。放冷後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液;クロロホルム:メタノール= 50:1）で精製し、再結晶（クロロホルム/ヘキサン）して、Co 97 (374mg)を得た。

実施例 22 : Co 97 (149mg)のギ酸(3ml)溶液に無水酢酸(3ml)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液;クロロホルム:メタノール= 50:1）で精製し、再結晶（クロロホルム/ヘキサン）して、Co 98 (46mg)を得た。

実施例 23 : Rco 74 (270mg)にオキシ塩化リン(3ml)を加え0.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、モルホリン(10ml)を加えた。反応液を1時間加熱還流した後、減圧濃縮し酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液;ヘキサン:酢酸エチル = 5:1）にて精製後、エタノール(2ml)、20%水酸化カリウム水溶液(100mg)を加え室温にて40分攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で洗浄した後、再結晶

(酢酸エチル／ヘキサン)して、Co 99(30mg)を得た。

実施例 2 4 : Co 86(95mg)のトルエン(15ml)溶液に水酸化ナトリウム(43mg)、炭酸カリウム(37mg)および硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム(2mg)を加え、35℃で 30 分攪拌した。さらに、硫酸ジメチル(34mg)を加え、35℃で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 20:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/ヘキサン)して、Co 105 (62mg)を得た。

実施例 2 5 : Co 97 (200mg)のクロロホルム(6ml)溶液に p-トルエンスルホニルクロリド(124mg)とピリジン(1ml)を加え、室温で 45 分攪拌した。1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶(クロロホルム/ヘキサン)して、Co 106 (165mg)を得た。

実施例 2 6 : Co 97 (250mg)に 35%ホルマリン水溶液(5ml)とギ酸(5ml)を加え、100℃で 90 分攪拌した。放冷後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン:酢酸エチル= 4:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/ヘキサン)して、Co 107 (133mg)を得た。

実施例 2 7 : Rco 76 (6.2 g)にオキシ塩化リン(50ml)を加え 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、6.0g の結晶を得た。このうち 802mg にチオモルホリン(500mg)、ベンゼン(10ml)を加えた。反応液を 1 時間 70℃にて加熱攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、p-トルエンスルホン酸 4-チオモルホリノ 2-フェニルキナゾリン-6-イル (828mg)を得た。このうち、802mg をメタノール(10ml)、THF(10ml)に溶解し、20%水酸化カリウム水溶液(1.0 g)を加え 70℃にて 1 時間攪拌した。水、および 1 M塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)して、Co 108

(151mg)を得た。

実施例 28 : 酢酸 2-メチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-6-イルエステル(3g)に酢酸アンモニウム(1.2g)を加え、150℃で 30 分攪拌した。80℃まで冷却後、メタノールを加え、80℃で 1 時間攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して、結晶(930mg)を得た。得られた結晶(918mg)の DMSO(10ml)/クロロホルム(5ml)溶液にトルエンスルホニルクロリド(1ml)、TEA(1ml)および触媒量のジメチルアミノピリジンを加え、室温で 8 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にオキシ塩化リン(15ml)を加え、15 時間加熱還流した。放冷後、オキシ塩化リンを減圧下を留去した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 50:1)で精製し、液体生成物(577mg)を得た。このトルエン(20ml)溶液にモルホリン(2g)を加え、16 時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のエタノール(15ml)溶液に 20%水酸化カリウム水溶液(1ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 20:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/メタノール/ヘキサン)して、Co 109 (207mg)を得た。

実施例 29 : Rco 78 (590mg)にオキシ塩化リン(10ml)を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた無色結晶にモルホリン(10ml)を加え、12 時間加熱還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム-メタノールで結晶化させた。更に再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)して Co 110 (126mg)を得た。

実施例 30 : Rco 67 (957mg)に酢酸(20ml)、48%臭化水素酸水溶液(20ml)を加え、油浴温度 135℃にて 13 時間攪拌した。室温に放冷後、結晶を原料と脱メチル化体の混合物として濾取した。得られた結晶に無水酢酸(30ml)、酢酸ナトリウム(112mg)を加え 30 分加熱還流した。放冷後結晶を濾取した。得られた結晶にオキシ塩化リン(10ml)を加え 30 分加熱還流した。減圧濃縮をして得られた残渣をクロロホルムに溶

解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にモルホリン(20ml)を加え、15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液;クロロホルム:メタノール= 50:1）にて精製後、得られた結晶をクロロホルム-エーテルの混合溶媒で洗浄して、Co 127 (193mg)を得た。

実施例 3 1 : Co 111 (500mg)の酢酸(12ml)溶液に鉄(396mg)を加え、105℃で 45 分攪拌した。放冷後、反応液にクロロホルムと 1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた。セライトで濾過し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 10:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/メタノール/ヘキサン)して、Co 129 (120mg)を得た。

実施例 3 2 : Co 116 (564mg)のエタノール(8ml)/THF(8ml)溶液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、室温で 15 時間攪拌した。1 M塩酸(8ml)を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶(メタノール/エーテル/ヘキサン)して、Co 130 (163mg)を得た。

実施例 3 3 : Co 117 (325mg)の THF(40ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(67mg)を加え、0℃で 2 時間攪拌した。水(0.1ml)、1 M水酸化ナトリウム水溶液(0.1ml)、水(0.3ml)を順に加え、室温で 30 分攪拌した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルを通して濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を再結晶(THF/ヘキサン)して、Co 131 (158mg)を得た。

実施例 3 4 : Co 112 (860mg)を THF(30ml)、メタノール(30ml)、エタノール(30ml)の混合溶媒に溶解し、10%Pd-C(130mg)を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。不溶物を濾別し、溶媒を留去して 780mg の固体を得た。このうち、202mg を再結晶(エタノール/メタノール)して、Co 133 (148 mg)を得た。

実施例 3 5 : Co 133 (202 mg)をピリジン(10ml)に溶解し、室温にてメタンスルホニルクロリド(96mg)を加えた。15 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール = 100:1)で精製し、再結晶(エタノール-酢酸エチル-ヘ

キサン)して、Co 135 を得た。

実施例 3 6 : Co 131 (177mg)の DMF(12ml)溶液に HOBt(75mg)および EDCI 塩酸塩(106mg)を加え、0℃で 30 分、室温で 30 分攪拌した。アンモニア水(2ml)を加え、室温で 3 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム/メタノール=10:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/メタノール/ヘキサン)して、Co 136 (39mg)を得た。

実施例 3 7 : Rco 87 (1.1g)にオキシ塩化リン(15ml)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、オキシ塩化リンを減圧下を留去した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のトルエン(40ml)溶液にモルホリン(5g)を加え、17 時間加熱還流し、放冷後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 30:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/エーテル/ヘキサン)して、Co 138 (869mg)を得た。

実施例 3 8 : Co 129 (457mg)の DMF(10ml)溶液に無水酢酸(0.75ml)およびピリジン(1ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液(15ml)および水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール= 10:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/メタノール/ヘキサン)し、エーテルで洗浄して、Co 139 (358mg)を得た。

実施例 3 9 : Co 133 (476mg)にベンゼン(10ml)、ベンズアルデヒド(249mg)、THF(10ml)を順次加え溶媒を徐々に留去しながら 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をメタノール(20ml)に溶解した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール = 100:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)して、Co 140 (259mg)を得た。

実施例 4 0 : Co 133 (3.0g)をピリジン(50ml)に溶解し、室温にてベンゼンスルホニルクロリド(1.9g)を加えた。2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残

渣に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で3回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 100:1)で精製し、再結晶(エタノール)して、Co 141 (3.0g)を得た。

実施例 4 1 : Co 133 (540mg)に THF(15ml)、イソシアン酸フェニル(207mg)を加えた。3 時間加熱還流した後、再度、イソシアン酸フェニル(500mg)を加え、4 時間加熱還流した。1 M水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、15 分攪拌した後、1 M塩酸(5ml)を加え中和した。反応液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 50:1)で精製し、再結晶(2-プロパノール/ジエチルエーテル/ヘキサン)して、Co 148 (180mg)を得た。

実施例 4 2 : Co 133 (440mg)に THF(15ml)、TEA(520mg)を加えた。室温にてクロロギ酸フェニル(498mg)を滴下し、室温にて2 時間攪拌した。メタノールを加えた後、氷冷下、1 M水酸化ナトリウム(5ml)を加え、20 分攪拌した。1 M塩酸(5ml)を加え中和し、反応液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 50:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル)して、Co 149 (189mg)を得た。

実施例 4 3 : Co 133 (253 mg) の THF (10 ml) 溶液にイソニコチン酸クロリド塩酸塩 (280 mg) とピリジン (0.127 ml) を加え、室温で5.5 時間攪拌し、さらに TEA (0.1 ml) を加え、室温で2.5 時間攪拌した。その後、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.786 ml) とメタノール (4 ml) を加えて室温で30 分間攪拌してエステルを加水分解した。中和した後に、減圧下溶媒を大部分留去して析出してきた粗結晶を濾取し、酢酸エチルと水で結晶を洗浄した。得られた粗結晶を再結晶 (エタノール) して、Co 150 (71 mg) を得た。

実施例 4 4 : Co 97 (285mg)のクロロホルム(12ml)溶液にクロロオキシ酢酸 エチルエステル(190mg)および TEA(1ml)を加え、室温で16 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール= 50:1)で精製し、再結晶(クロロホルム/メタノール/ヘキサン)して、Co 159 (103mg)を得た。

実施例 4 5 : Co 97 (1.2g) のクロロホルム(30ml)溶液に氷冷下、イソチオシアン酸ベンゾイル(1.2ml)を加え、室温にて 3 時間攪拌した。生じた結晶を濾取した。得られた結晶に 40%メチルアミン/メタノール溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、1-(4-モルホリノ-2-フェニルキナゾリン-6-イル)チオウレア(1.1g)を得た。このうち 266mg にエタノール(5ml)、メタノール(3ml)、40%クロロアセトアルデヒド水溶液(300mg)を加え、4 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)で精製後、再結晶(エタノール/ヘキサン)して、Co 160 (49mg)を得た。

実施例 4 6 : Co 91 (500mg)に酢酸(5ml)、48%臭化水素酸水溶液(5ml)を加え、13 時間加熱還流した。溶媒を留去し、1 M水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)で精製し、再結晶(エタノール)して、Co 162 (112mg)を得た。

実施例 4 7 : アゾジカルボン酸ジエチル (0.101 ml) とトリフェニルホスフィン (168 mg) の THF (20 ml) 溶液に 3-モルホリノプロパノール (93 mg) および Co 50 のフリー体 (203 mg) を加え、60℃で 13 時間攪拌した。さらにアゾジカルボン酸ジエチル (0.1 ml) 、トリフェニルホスフィン (170 mg) および 3-モルホリノプロパノール (93 mg) を加え、60℃で攪拌した。この操作を再度行った。放冷後、水と酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応液を塩基性にした。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 98 : 2) で精製し、再結晶 (メタノール) して、Co 58 のフリー体 (174 mg) を得た。このフリー体(71 mg) を実施例 1 8 と同様の造塩反応に付し、再結晶 (メタノール) して、塩酸塩として Co 58 (68 mg) を得た。

実施例 4 8 : Co 61 (1.48 g) のメタノール (15 ml) と水 (15 ml) の混合溶液に、炭酸カリウム (1.10 g) を加え、80℃で攪拌した後、さらにメタノール (8 ml) と水 (8 ml) を加えて 80℃で 12 時間攪拌した。放冷後、濾取して得られた粗結晶をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 98：2) で精製し、結晶化 (メタノール) して、Co 59 のフリー体 (1.13 g) を得た。このフリー体 (160 mg) を実施例 18 と同様の造塩反応に付し、再結晶 (メタノール) して、2 塩酸塩として Co 59 (146 mg) を得た。

実施例 49： Co 31 のフリー体 (2.21 g) のピリジン (70 ml) 溶液に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 (1.07 ml) とジメチルアミノピリジン (78 mg) を加え、1 時間攪拌した後、さらに無水トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) とジメチルアミノピリジン (30 mg) を加えて氷冷下 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水および酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取して酢酸エチルで洗浄して、Co 60 (2.66 g) を得た。

実施例 50： Co 50 のフリー体 (1.29 g) に水 (0.645 ml)、ジブロモエタン (1.11 ml)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (22 mg) および 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.58 ml) を加え、60℃で 6 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、不溶物を濾別し、濾液をクロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 98：2) で精製して、Co 62 (376 mg) を得た。

実施例 51： Co 62 (211 mg) の DMF (5 ml) 溶液に 1-メチルピペラジン (139 mg) と炭酸カリウム (256 mg) を加え、60℃で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水および THF を加え、酢酸エチルで抽出後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 97：3～95：5) で精製し、Co 64 のフリー体 (198 mg) を得た。このフリー体 (198 mg) を実施例 18 と同様の造塩反応に付し、再結晶 (メタノール) して、3 塩酸塩として Co 64 (160 mg) を得た。

実施例 52： Co 62 (232 mg) の DMF (5 ml) 溶液にピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (285 mg) と炭酸カリウム (282 mg) を加え、60℃で 17 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 99：1) で精製し、粗結晶 (227 mg) を得た。この粗結晶 (212 mg) のジオキサン (3ml) およびメタノール (3ml) 溶液に 4M 塩化水素／酢酸エチル (1ml) 加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を再結晶 (メタノール) して、Co 69 (144 mg) を得た。

実施例 5 3 : Co 59 のフリー体 (216 mg) の THF (3 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド(15 mg)と酢酸(81 ml)を加え、室温で 10 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(199 mg)を加え、室温で 21 時間攪拌した。その後、3 回に分けてホルムアルデヒド液(0.44 ml)、酢酸 (5.5 ml)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(704 mg)を加え、室温で 4 日間攪拌した。反応液を 2M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、THF を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2)で精製し、Co 70 のフリー体 (162 mg)を得た。このフリー体 (48 mg)を実施例 1 8 と同様の造塩反応に付し、再結晶 (メタノール)して、2 塩酸塩として Co 70 (53 mg) を得た。

実施例 5 4 : Co 50 のフリー体(322 mg)、1,3-ジオキソラン-2-オン(814 mg)と炭酸カリウム(192 mg)を 100℃で 2 時間攪拌した後、さらに 1,3-ジオキソラン-2-オン (680 mg)を加えて 100℃で 17 時間攪拌した。その後 DMF(3 ml)を加え 2 時間、さらに 1,3-ジオキソラン-2-オン (670 mg) を加えて 20 時間 100℃で攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、水を加え、次いで 1M 塩酸水溶液を泡が発生しなくなるまで加えた。析出した粗結晶を濾取して再結晶 (メタノール) して、Co 77 (164mg) を得た。

実施例 5 5 : Rco 48 (1.07 g) にオキシ塩化リン(10 ml)を加え、2.5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、トルエン共沸した。得られた残渣に、THF (15 ml) を加え、氷冷下モルホリン(10 ml)をゆっくり滴下した後に氷浴を除去し、30 分間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと THF を加え、水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2)で精製し、2-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニルホスホン酸ビス(モルホリノアミド) (594 mg) を得た。この化合物(360 mg)にギ酸(4 ml)を加え、100℃で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルおよび水を加え、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出してきた結晶を濾取し、結晶(162 mg)を得た。得られた結晶 (123 mg) を再結晶(メタノール-THF)して、Co 79 (122 mg) を得た。

実施例 5 6 : Co 80 (220 mg) にジオキサン(3.9 ml)および 6M 塩酸(5.5 ml)を加え、3 日間加熱還流した。放冷後中和し、酢酸エチルと THF の混合溶液で抽出して飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られ

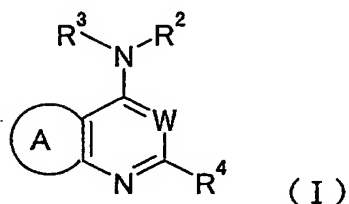
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝ 96：4)で精製し、結晶(83 mg)を得た。得られた結晶(81 mg)を再結晶(THF-メタノール)して、Co 81 (53 mg)を得た。

実施例 5 7： Co 168 のフリー体 (151 mg) のピリジン(9 ml)溶液を氷浴で冷やし、無水酢酸 (4.5 ml) を加え、氷冷下攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、Co 183 のフリー体(158 mg)を得た。このフリー体(156 mg)を実施例 18 と同様の造塩反応に付し、得られた結晶を再結晶(メタノール)して、1 塩酸塩として Co 169 (93 mg) を得た。

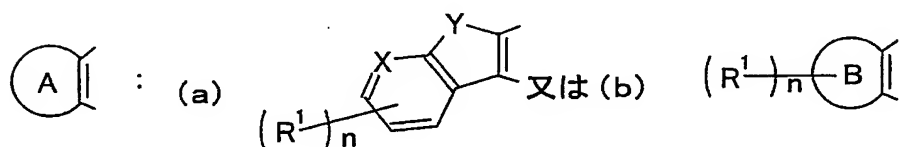
実施例 5 8： 60%水素化ナトリウム(63 mg)のDMF (5 ml)溶液に2-モルホリノエタノール(806 mg)を滴下し、室温で15分攪拌した。次に Co 179のフリー体(285 mg)を加え、60℃で23時間攪拌した。その後、60%水素化ナトリウム(63 mg)のDMF(1 ml)溶液 に2-モルホリノエタノール (806 mg) を滴下して室温で15分攪拌した反応液を別途調整し、この反応液を滴下し、60℃で攪拌した。この操作を 3 回行った。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水およびTHFを加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 95：5) で精製し、Co 192のフリー体 (529 mg) を得た。このフリー体 (404 mg) を実施例18 と同様の造塩反応に付し、得られた結晶を再結晶 (メタノール)して、2塩酸塩として Co 192 (320 mg)を得た。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有するフォスファチジルイノシトール3キナーゼ阻害用医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を示す。)



B: ベンゼン環、又はO、S及びNから選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む5乃至6員単環ヘテロアリール環、

R¹: -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-ハロゲン、-NO₂、-CN、-ハロゲン低級アルキル、-OR_b、-SR_b、-SO₂-R_b、-SO-R_b、-COOR_b、-CO-R_b、-CONR_aR_b、-SO₂NR_aR_b、-NR_aR_b、-NR_a-COR_b、-NR_a-SO₂R_b、-O-CO-NR_aR_b又は-NR_aCO-COOR_b、-CO-含窒素飽和ヘテロ環、-CONR_a-低級アルキレン-OR_b、-CONR_a-低級アルキレン-NR_b、-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-N(低級アルキレン-NR_aR_b)₂、-CONR_a-OR_b、-NR_a-CO-NR_bR_c、又は、-OCOR_b

R²及びR³: 同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-低級アルキレン-OR

a 若しくは—低級アルキレン—NR^aR^c、又はR²とR³とが隣接するN原子と一体となって—NR²R³として置換基を有していてもよい含窒素飽和環基を形成し、

R^a及びR^c：同一又は異なって、—H又は—低級アルキル、

R^b：—H、—低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n：0、1、2又は3、

W及びX：同一又は異なって、N又はCH、

Y：O、S又はNH、

R⁴：—H、—低級アルキル、—低級アルケニル、—低級アルキニル、—（置換基を有していてもよいアリール）、—低級アルキレン—（置換基を有していてもよいアリール）、—低級アルケニレン—（置換基を有していてもよいアリール）、—低級アルキニレン—（置換基を有していてもよいアリール）、—（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、—（置換基を有していてもよいシクロアルケニル）、—低級アルキレン—（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、—低級アルケニレン—（置換基を有していてもよいシクロアルキル）、—低級アルキレン—（置換基を有していてもよい含窒素飽和環）、—低級アルケニレン—（置換基を有していてもよい含窒素飽和環）、—（置換基を有していてもよいヘテロアリール）、—低級アルキレン—（置換基を有していてもよいヘテロアリール）又は—低級アルケニレン—（置換基を有していてもよいヘテロアリール）。)

2. WがNである請求の範囲1記載の医薬組成物。

3. R²及びR³が、—NR²R³として、—OH、=O及び—低級アルキルからなる群から選択される1～2個の置換基を有していてもよい含窒素飽和環基である請求の範囲1記載の医薬組成物。

4. R²及びR³が、—NR²R³として—モルホリノである請求の範囲3記載の医薬組成物。

5. R⁴が—（置換基を有していてもよいアリール）又は—（置換基を有していてもよいヘテロアリール）である請求の範囲1記載の医薬組成物。

6. R⁴が、—低級アルキレン—OR、—CONRR'、—NR—CO—Cyc¹、—NR—SO₂—Cyc¹、—OR、—NRR'、—O—低級アルキレン—NRR' 及び

—O—低級アルキレン—（A群の置換基で1～5個置換されていてもよい含窒素飽和環）からなる群から選択される置換基を有するアリール；ここに、Cyc¹は、—A群の置換基で1～5個置換されていてもよいアリール、—A群の置換基で1～5個置換されていてもよいヘテロアリール又は—A群の置換基で1～5個置換されていてもよい含窒素飽和環であり；A群は、—低級アルキル、—低級アルケニル、—低級アルキニル、—ハロゲン、—ハロゲノ低級アルキル、—低級アルキレン—OR、—NO₂、—CN、=O、—OR、—O—ハロゲノ低級アルキル、—O—低級アルキレン—NRR'、—O—低級アルキレン—OR、—O—低級アルキレン—アリール、—SR、—SO₂—低級アルキル、—SO—低級アルキル、—COOR、—COO—低級アルキレン—アリール、—COR、—CO—アリール、—アリール、—CONRR'、—SO₂NRR'、—NRR'、—NR''—低級アルキレン—NRR'、—NR'—低級アルキレン—OR、—NR—低級アルキレン—アリール、—NRCO—低級アルキル、—NRSO₂—低級アルキル、—シクロアルキル及び—シクロアルケニルであり；R、R' 及びR'' は、同一又は異なって、H又は低級アルキルである請求の範囲5記載の医薬組成物。

7. Bがベンゼン環；R¹が、—低級アルキル、—低級アルケニル、—低級アルキニル、—シクロアルキル、—置換基を有していてもよいアリール、—置換基を有していてもよいヘテロアリール、—ハロゲン、—NO₂、—CN、—ハロゲノ低級アルキル、—OR_b、—SR_b、—SO₂—R_b、—SO—R_b、—COOR_b、—CO—R_b、—CONR_aR_b、—SO₂NR_aR_b、—NR_aR_b、—NR_a—COR_b、—NR_a—SO₂R_b、—O—CO—NR_aR_b又は—NR_aCO—COOR_bである請求の範囲1記載の医薬組成物。

8. 抗癌剤である請求の範囲1～7のいずれか1項記載の医薬組成物。

9. 請求の範囲の一般式（I）で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩の、フォスファチジルイノシトール3キナーゼの関与する疾患の治療用医薬品の製造のための使用。

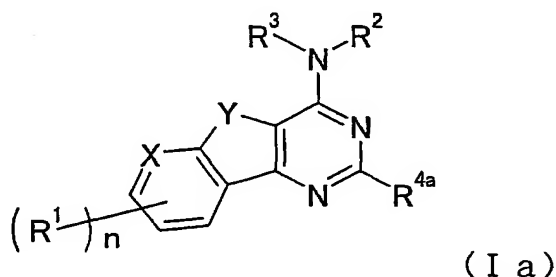
10. 請求の範囲の一般式（I）で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩の、癌の治療用医薬品の製造のための使用。

11. 請求の範囲1の一般式（I）で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩の有効量を、患者に投与することからなる、フォスファチジルイノシトール3キナ

一ゼの関与する疾患の治療方法。

12. フォスファチジルイノシトール3キナーゼの関与する疾患が癌である請求の範囲11記載の治療方法。

13. 下記一般式(Ia)で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 : -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、
-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、
-ハロゲン、-NO₂、-CN、-ハロゲノ低級アルキル、-OR_b、-SR_b、-S
O₂-R_b、-SO-R_b、-COOR_b、-CO-R_b、-CONR_aR_b、-SO
₂NR_aR_b、-NR_aR_b、-NR_a-COR_b、-NR_a-SO₂R_b、-O-C
O-NR_aR_b又は-NR_aCO-COOR_b、-CO-含窒素飽和ヘテロ環、-C
ONR_a-低級アルキレン-OR_b、-CONR_a-低級アルキレン-NR_bR_c、
-O-低級アルキレン-OR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR_b、
-O-低級アルキレン-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン
-NR_aR_b、-O-低級アルキレン-NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-
NR_c-低級アルキレン-NR_aR_b、-N(低級アルキレン-NR_aR_b)₂、-
CONR_a-OR_b、-NR_a-CO-NR_bR_c、又は、-OCOR_b

R^2 及び R^3 : 同一又は異なって、-H若しくは-低級アルキル、又は R^2 と R^3 とが
隣接するN原子と一体となって-NR²R³として置換基を有していてもよい含窒素飽
和環基を形成し、

R_a 及び R_c : 同一又は異なって、-H又は-低級アルキル、

R_b : -H、-低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール
又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n : 0、1、2又は3、

X : N又はCH、

Y : O, S又はNH

R^{4a} : - (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルキニレン- (置換基を有していてもよいアリール)、- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、- (置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよい含窒素飽和環)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよい含窒素飽和環)、- (置換基を有していてもよいヘテロアリール)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいヘテロアリール) 又は -低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいヘテロアリール)、

但し、以下の化合物を除く。

(1) XがN、YがS、nが3、かつ、 R^1 が-CN、-OEt及びフェニルの組合せ、且つ R^{4a} が2-ニトロフェニルである化合物、

(2) XがCH、且つ R^{4a} が- (置換基を有していてもよいヘテロアリール) である化合物、

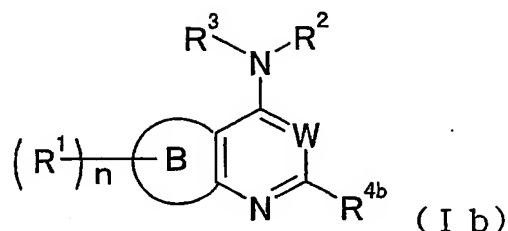
(3) XがCH、YがO、nが0、且つ R^{4a} が未置換フェニルである化合物、及び、

(4) XがN、YがS、nが2、 R^1 が共に未置換フェニル、且つ R^{4a} が4-メトキシフェニル又は未置換フェニルである化合物。)

14. XがN、YがO、且つnが0である請求の範囲13記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

15. 6-アミノ-3'-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ニコチンアニリド； 4-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アニリン； 3-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール； 4-モルホリノ-2-[3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]ピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン； 3'-(4-モルホリノピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アクリルアニリド； 及びこれらの塩からなる群から選択される請求の範囲13記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

16. 下記一般式 (I b) で示される縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

B : ベンゼン環、又はO、S及びNから選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む5乃至6員単環ヘテロアリール環、

R¹ : -低級アルキル、-低級アルケニル、-低級アルキニル、-シクロアルキル、-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよいヘテロアリール、-ハロゲン、-NO₂、-CN、-ハロゲン低級アルキル、-OR^b、-SR^b、-SO₂-R^b、-SO-R^b、-COOR^b、-CO-R^b、-CONR^aR^b、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^a-COR^b、-NR^a-SO₂R^b、-O-CO-NR^aR^b、-NR^aCO-COOR^b、-NR^aCOOR^b、-NR^aCO-低級アルキレン-アリール、-NR^a-SO₂-低級アルキレン-アリール、-NR^a-低級アルキレン-アリール、-低級アルキレン-OR^b、-低級アルキレン-NR^aR^b、-CO-含窒素飽和ヘテロ環、-CONR^a-低級アルキレン-OR^b、-CONR^a-低級アルキレン-NR^cR^b、-CONR^a-低級アルキレン-含窒素飽和ヘテロ環、-O-低級アルキレン-OR^b、-O-低級アルキレン-NR^aR^b、-O-低級アルキレン-含窒素飽和ヘテロ環、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR^b、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-NR^aR^b、-O-低級アルキレン-NR^c-低級アルキレン-NR^aR^b、-NR^c-低級アルキレン-NR^aR^b、-N(低級アルキレン-NR^aR^b)₂、-CONR^a-OR^b、-NR^a-CO-NR^bR^c、又は、-OCOR^b

R²及びR³ : 隣接するN原子と一体となって-NR²R³として置換基を有していてもよい含窒素飽和環基を形成し、

R^a及びR^c : 同一又は異なって、H又は低級アルキル、

R^b : -H、-低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n : 0、1、2又は3、但し、Bがベンゼン環のときnは1、2又は3、

W : N又はCH、

R^{4b} : - (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-低級アルキニレン- (置換基を有していてもよいアリール)、- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、- (置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいシクロアルキル)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよい含窒素飽和環)、-低級アルケニレン- (置換基を有していてもよい含窒素飽和環)、- (置換基を有していてもよいヘテロアリール)、-低級アルキレン- (置換基を有していてもよいヘテロアリール) 又は -低級アルケニレン- (置換基を有していてもよいヘテロアリール)。

但し、以下の化合物を除く。

- (1) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン、
- (2) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(1H)-オン、
- (3) 4-(4-モルホリニル)-2-フェニル-6-キナゾリノール及び 6-メトキシ-4-(4-モルホリニル)-2-フェニルキナゾリン、
- (4) 2,4-ジアミノ-6-フェニル-8-ピペリジノピリミド[5,4-d]ピリミジン、
- (5) Bがベンゼン環、WがN、nが2又は3、存在するR¹はすべて-OMe、且つ、R^{4b}が未置換、若しくは-ハロゲン、-NO₂、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲノ低級アルキル及び-CONR^aR^cから選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、
- (6) Bがベンゼン環、WがN、nが1、R¹は-ハロゲン又は-低級アルキル、且つR^{4b}が- (置換基を有していてもよいイミダゾリル基) である化合物、
- (7) Bがチオフェン環、且つ、WがCHである化合物、
- (8) Bがイミダゾール環、且つ、WがNである化合物、
- (9) Bがピリジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、未置換ピリジン、若しくは-低級アルキレン- (置換基を有していてもよい含窒素飽和環) である化合物、
- (10) Bがピラジン環、且つ、R^{4b}が未置換フェニル、若しくはベンジルである化合物、

(11) Bがベンゼン環、且つ、 R^{4b} がスチリル、若しくは2-(5-ニトロ-2-フリル)ビニルである化合物、及び

(12) Bがベンゼン環、WがCH、かつ R^2 及び R^3 が隣接するN原子と一体となって、
- (置換基を有していてもよいピペリジニル) 又は - (置換基を有していてもよいピペラジニル) である化合物。

17. WがN、 R^{4b} が- (置換基を有していてもよいアリール)、且つ R^2 及び R^3 が $-NR^2R^3$ として-モルホリノである請求の範囲16記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

18. Bがベンゼン環、nが1又は2、及び R^1 が-ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-ハロゲノ低級アルキル$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 又は $-NR^a-SO_2R^b$ である請求の範囲16記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

19. Bがピリジン、ピラジン又はチオフェン環、nが0、且つ R^{4b} が $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 及び $-CONH_2$ から選択される少なくとも1つの置換基で置換されたフェニルである請求の範囲16記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

20. N-[2-(3-ベンゼンスルホニルアミノフェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル]アセタミド; 3-(4-モルホリノピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェノール; 3-(4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール; 3-(4-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェノール; 3-(6-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)フェノール; 3-(4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール; 3-(4-モルホリノプテリジン-2-イル)フェノール; 及びこれらの塩からなる群から選択される請求の範囲16記載の縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩。

21. 請求の範囲13又は16に記載された縮合ヘテロアリール誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/42, 239/94, 471/04, 14, 491/147, 495/14, 413/04, 401/04, 12, 409/04, 12, 405/04, 12, 403/04, 417/12, 487/04, 495/04, 491/048, A61K31/5377, 519, 517, 541, 4355, 437, 4365, 4545, 496, A61P35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/42, 239/94, 471/04, 14, 491/147, 495/14, 413/04, 401/04, 12, 409/04, 12, 405/04, 12, 403/04, 417/12, 487/04, 495/04, 491/048, A61K31/5377, 519, 517, 541, 4355, 437, 4365, 4545, 496, A61P35/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 882717 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Kabushiki Kaisha), 09 December, 1998 (09.12.98), Full text & WO 98/14431 A1 & US 6169088 A & US 6207667 A & CA 2239227 A & CN 1208404 A & AU 9744708 A	1-3, 5-10
X	WO 9/51582 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 14 October, 1999 (14.10.99), Full text & EP 1067123 A1 & AU 9930539 A	1-3, 5-10
X	US 5990117 A (Cell Pathways, Inc.), 23 November, 1999 (23.11.99), Full text (Family: none)	1-4, 7-10
X	JP 10-087492 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98), Full text (Family: none)	1, 2, 5, 7-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 July, 2001 (30.07.01)Date of mailing of the international search report
07 August, 2001 (07.08.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03650

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-209287 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 1999 (03.08.99), Full text (Family: none)	1, 2, 5, 7-10
X	JP 10-175977 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 June, 1998 (30.06.98), Full text (Family: none)	1-3, 8-10
X	MERINO, Isidro et al., "Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-b]indoles", Farmaco, (1999), Vol.54, No.4, pages 255 to 264, chemical compounds 8(d) to 8(f)	13, 21
X	VAIDYA, V. P. et al., "Studies in benzofurans, Part XII, Synthesis and reactions of 2-chloromethyl-3,4-dihydro-4- oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine", Indian J. Chemical, Sect. B, (1981), Vol.20(B), No.9, pages 780-783, chemical compounds XIV(e) to XIV(g)	13
X	GB 2295387 A (Glaxo Inc.), 29 May, 1996 (29.05.96), Full text; especially, working example (Family: none)	16, 18
X	EP 655456 A1 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 31 May, 1995 (31.05.1995), chemical compound Nos. 29, 30, 48 & JP 2926274 B & WO 95/00524 A1 & CA 2142597 A & AU 9468558 A & CN 1112365 A & US 5624918 A	16, 18
X	TSIZIN, Yu. S. et al., "Synthesis and antimicrobial action of N-substituted 2-phenyl-4-amino-6- hydroxyquinazolines", Khim. -Farm. Zh., (1973), Vol.7, No.7, pages 16 to 19, chemical compounds X, XII	16, 18
X	JP 58-172379 A (Showa Denko K.K.), 11 October, 1983 (11.10.83), working examples 7 to 11 (Family: none)	16
X	US 3808211 A (Morton-Norwich Products, Inc.), 30 April, 1974 (30.04.1974), working example V & AU 7353169 A & BE 796953 A	16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03650

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11,12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 and 12 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/42, 239/94, 471/04, 14, 491/147, 495/14, 413/04, 401/04, 12, 409/04, 12, 405/04, 12, 403/04, 417/12, 487/04, 495/04, 491/048, A61K31/5377, 519, 517, 541, 4355, 437, 4365, 4545, 496, A61P35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/42, 239/94, 471/04, 14, 491/147, 495/14, 413/04, 401/04, 12, 409/04, 12, 405/04, 12, 403/04, 417/12, 487/04, 495/04, 491/048, A61K31/5377, 519, 517, 541, 4355, 437, 4365, 4545, 496, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 882717 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 9.12月.1998(09.12.98) 全文参照 &WO 98/14431 A1 &US 6169088 A &US 6207667 A &CA 2239227 A &CN 1208404 A &AU 9744708 A	1-3, 5-10
X	WO 99/51582 A1 (協和醗酵工業株式会社) 14.10月.1999(14.10.99) 全文参照 &EP 1067123 A1 &AU 9930539 A	1-3, 5-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.07.01

国際調査報告の発送日

07.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5990117 A (CELL PATHWAYS, INC.) 23. 11月. 1999 (23. 11. 99) 全文参照 (ファミリーなし)	1-4, 7-10
X	JP 10-087492 A (小野薬品工業株式会社) 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) 全文参照 (ファミリーなし)	1, 2, 5, 7-10
X	JP 11-209287 A (小野薬品工業株式会社) 3. 8月. 1999 (03. 08. 99) 全文参照 (ファミリーなし)	1, 2, 5, 7-10
X	JP 10-175977 A (武田薬品工業株式会社) 30. 6月. 1998 (30. 06. 98) 全文参照 (ファミリーなし)	1-3, 8-10
X	MERINO, Isidro et al., Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-b]indoles, Farmaco (1999), Vol. 54, No. 4, p. 255-264, 化合物8d~8f	13, 21
X	VAIDYA, V. P. et al., Studies in benzofurans. Part XII. Synthesis and reactions of 2-chloromethyl-3,4-dihydro-4- oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine, Indian J. Chemical, Sect. B (1981), Vol. 20B, No. 9, p. 780-3, 化合物XIVe~XIVg	13
X	GB 2295387 A (GLAXO INC.) 29. 5月. 1996 (29. 05. 96) 全文、特に実施例参照 (ファミリーなし)	16, 18
X	EP 655456 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.) 31. 5月. 1995 (31. 05. 1995) 化合物No. 29, 30, 48 &JP 2926274 B &WO 95/00524 A1 &CA 2142597 A &AU 9468558 A &CN 1112365 A &US 5624918 A	16, 18
X	TSIZIN, Yu. S. et al., Synthesis and antimicrobial action of N-substituted 2-phenyl-4-amino-6-hydroxyquinazolines, Khim.-Farm. Zh. (1973), Vol. 7, No. 7, p. 16-19, 化合物X, XII	16, 18
X	JP 58-172379 A (昭和電工株式会社) 11. 10月. 1983 (11. 10. 83) 実施例7~11参照 (ファミリーなし)	16
X	US 3808211 A (MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.) 30. 4月. 1974 (30. 04. 1974) 実施例V参照 &AU 7353169 A &BE 796953 A	16

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11、12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11 及び 12 は人体の手術又は治療による処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。